



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.
LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO

- PROGRAMA EDUCATIVO: MÉDICO CIRUJANO
- UNIDAD DE APRENDIZAJE: FARMACOLOGIA
- QUINTO Y SEXTO SEMESTRE
- HORAS TEÓRICAS: 8
- HORAS PRÁCTICAS: 4
- CRÉDITOS QUE OTORGA: 20
- PROFESOR: M. en I.C. Héctor Lorenzo Ocaña Servín
- *Material que se presenta: Fármacos que afectan la función respiratoria: Antitusígenos y Expectorantes*
- Fecha de elaboración: Agosto 2017

FÁRMACOS QUE AFECTAN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA ANTITUSIVOS Y EXPECTORANTES

M. EN I.C. HECTOR OCAÑA SERVIN
NEUMOLOGO Y FISIOLOGO PULMONAR
MAESTRO EN INVESTIGACION CLINICA
PROFESOR TIEMPO COMPLETO
FACULTAD DE MEDICINA UAEM

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

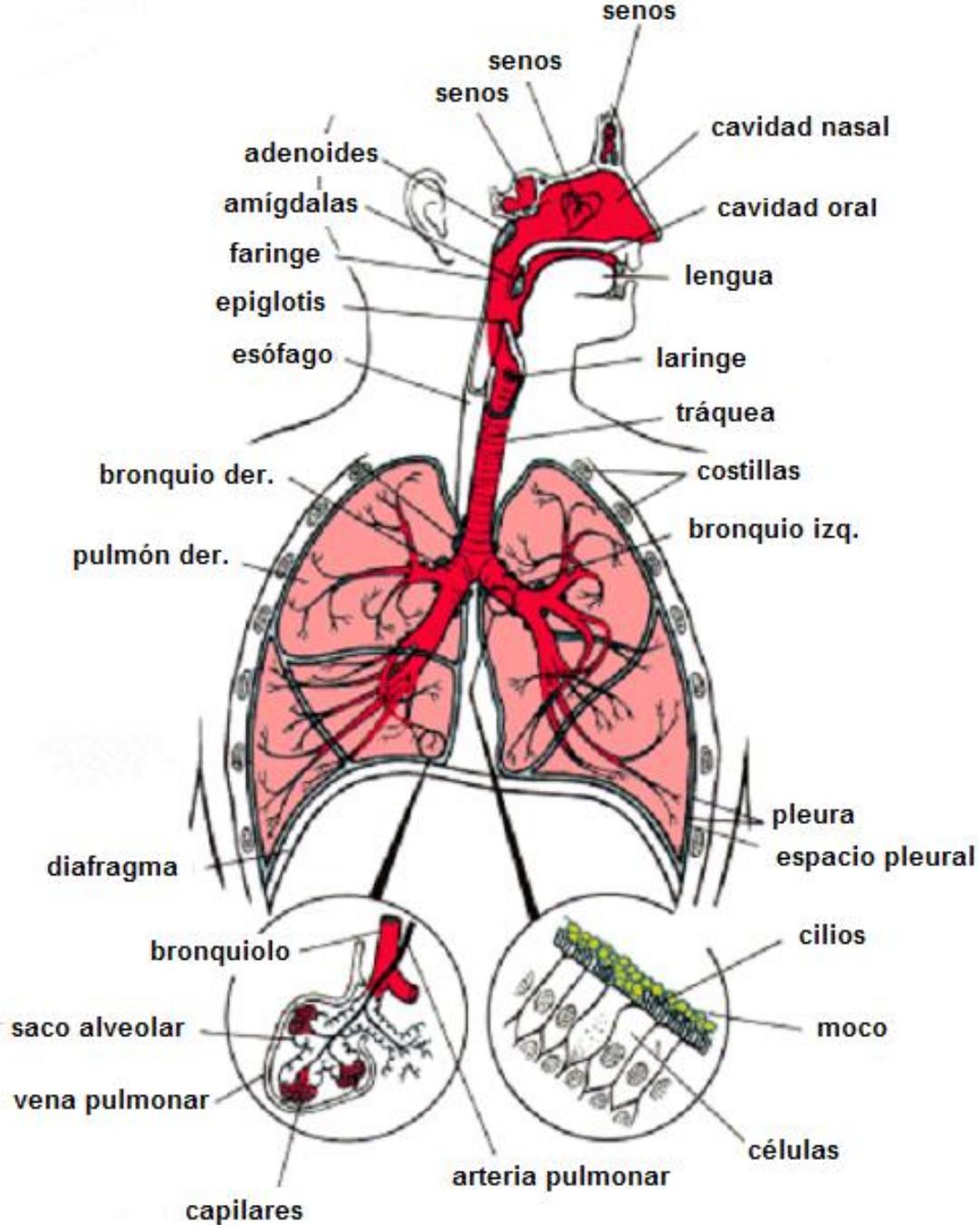
- Al final de la exposición el alumno será capaz de:
- a) Describir los fármacos más utilizados en el manejo de la tos como síntoma de todos los padecimientos respiratorios
- b) Valorar la utilidad de fármacos antitusivos y expectorantes
- c) Diferenciar el mecanismo de acción de fármacos antitusivos y expectorantes
- d) Reconocer efectos adversos de ambos tipos de fármacos

JUSTIFICACIÓN ACADÉMICA

- Para el estudiante de la licenciatura de Médico Cirujano en su 5º y 6º semestres de su carrera la reflexión constituye un aspecto de suma importancia. En el caso particular la decisión terapéutica acerca del manejo del síntoma más frecuente en el sistema respiratorio que es la tos es fundamental para la cura o el alivio del problema específico que tenga el paciente.
- La decisión de emplear medicamentos contra la tos (antitusivos) o a favor de la tos (expectorantes) será fundamental para su correcto desempeño en sus años de internado médico y de servicio social .
- En esta unidad de aprendizaje el alumno conocerá las formas de presentación de los medicamentos usados para la tos, su farmacodinamia, su farmacocinética , sus efectos adversos y sobre todo la utilidad clínica para el médico general

FÁRMACOS QUE AFECTAN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

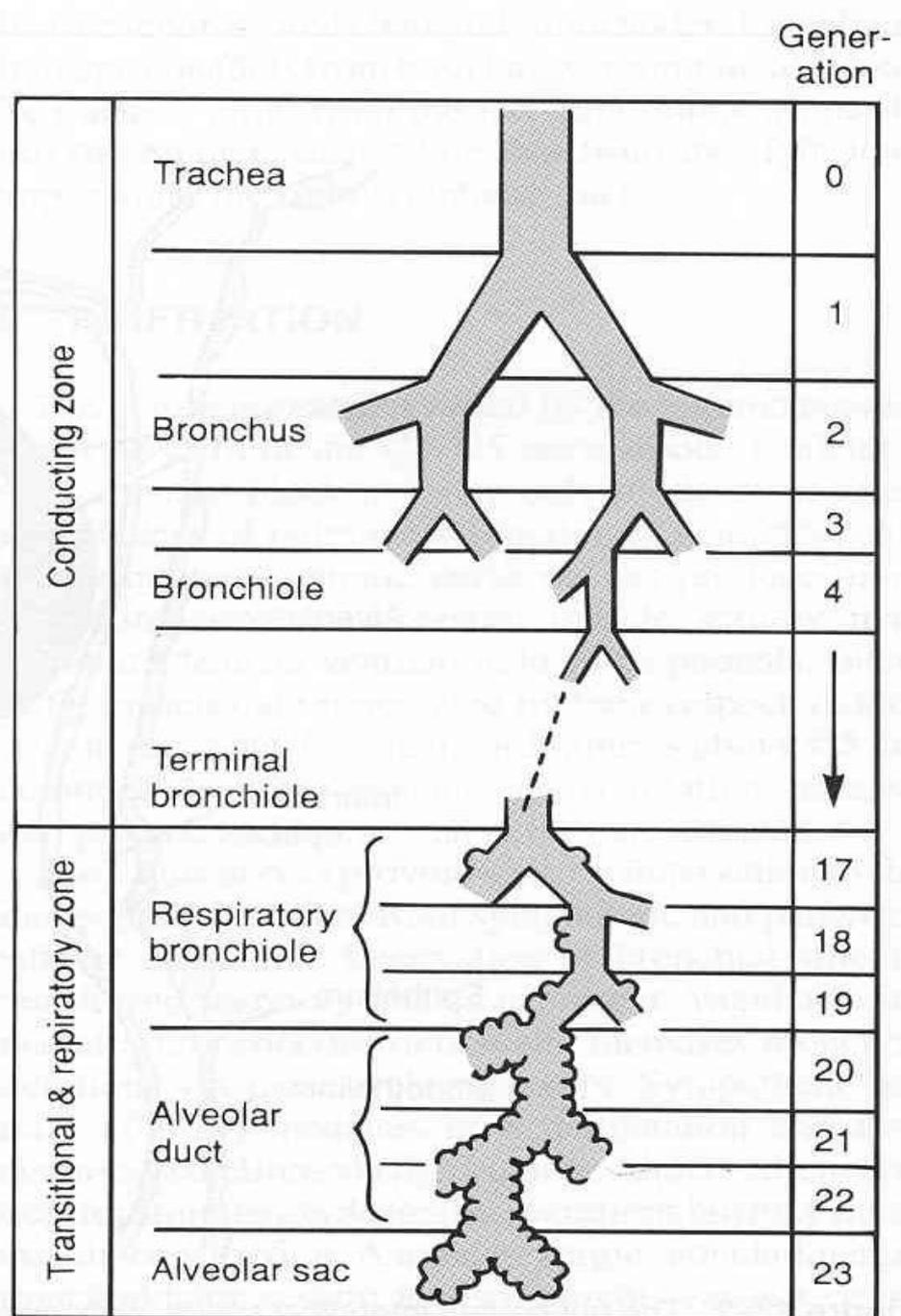
- 1) El Tema fármacos que afectan la función respiratoria corresponde a la unidad IX: y los temas 1 y 2 corresponden a antitusivos y expectorantes. Se da en dos horas con participación activa de los alumnos .
- 2) Los alumnos presentan en equipos un mapa mental en el que el centro es la tos y deberán indicar en que casos se utiliza un antitusivo y en que casos se utiliza un expectorante.
- 3) Los alumnos presentan en equipos un mapa mental con los efectos adversos de estos medicamentos



Aparato Respiratorio

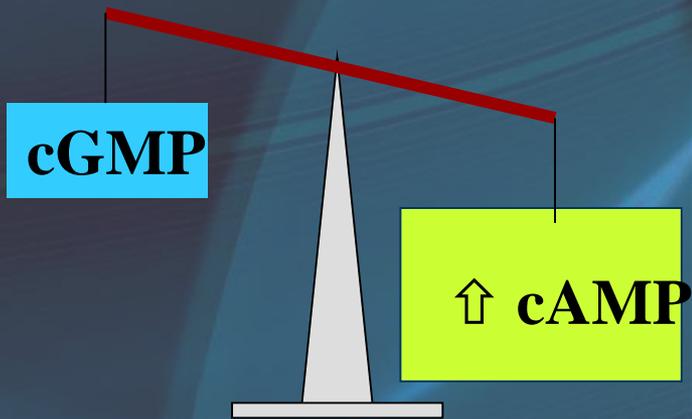
Vías Aéreas y pulmones

LAS VÍAS AEREAS





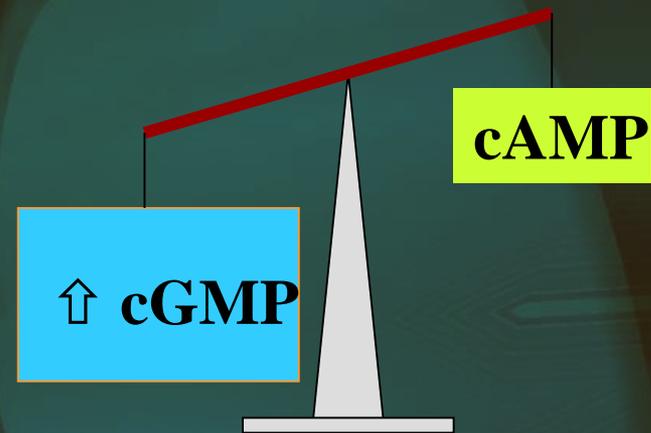
El tono fisiológico bronquial y bronquiolar



Tono “simpático” elevado



Broncodilatación



Tono “vagal” elevado



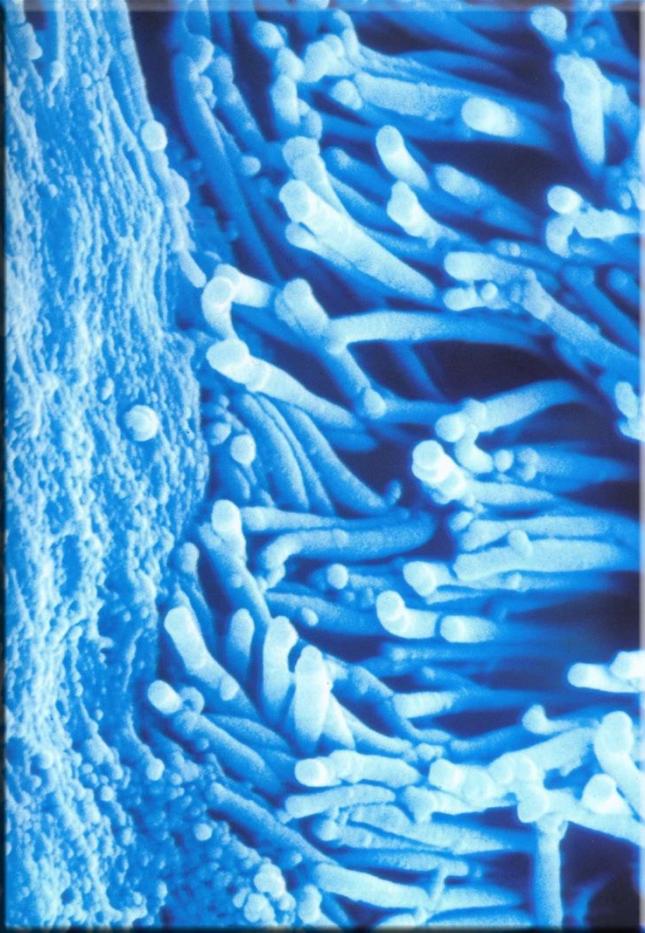
Broncoconstricción



TOS + DISNEA = 20-90%

Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006

Fisiopatología



Epitelio bronquial normal

LAS MUCOSAS Y SUS FUNCIONES

- Epitelio cubierto de “moco” que reposa en una membrana basal en la que desembocan capilares y linfáticos.
- Recubierto por IgA sintetizada localmente

LA “CALIDAD” DEL MOCO

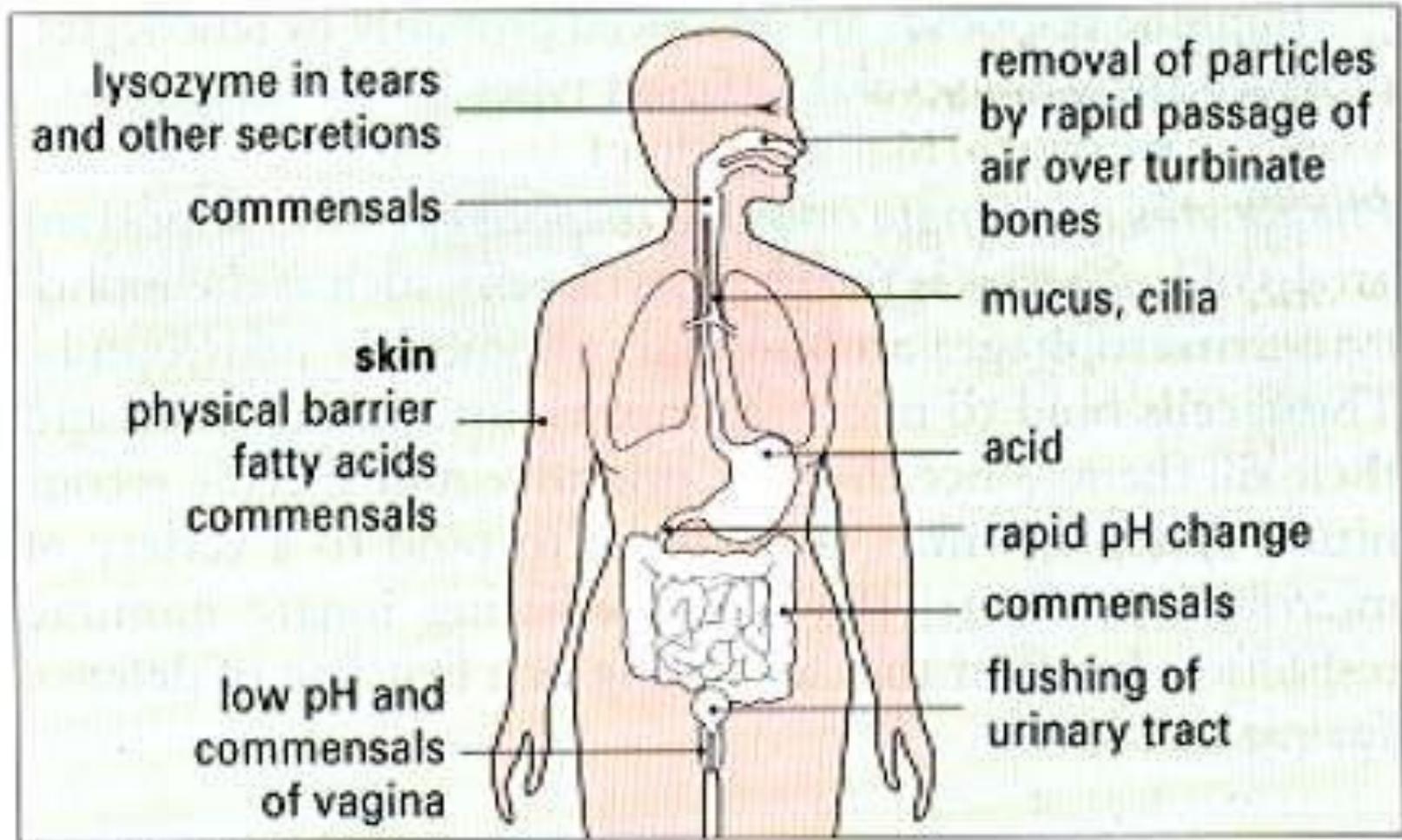
- Depende de herencia
- Depende de predominio parasimpático/simpático
- Depende de contenido de SIgA
- Depende de su osmolaridad

CANALES DE CLORO EN EL MOCO DE VIAS AEREAS

- hCLCA1 : un canal de cloro activado por el ion Ca^{++} , regula la calidad del moco producido por las células epiteliales
- Este canal activa IL-13 e induce hiperplasia de células caliciformes, aumento de eosinófilos e hiperreactividad de vías aéreas

» Am J Respir Crit Care Med Vol 173: pp 1216-1221, 2006

Exterior defences



Los mecanismos de defensa respiratorios son insuficientes y comienza el problema como tos.

LA TOS Y SU MANEJO. ¿ Antitusivos o expectorantes ?

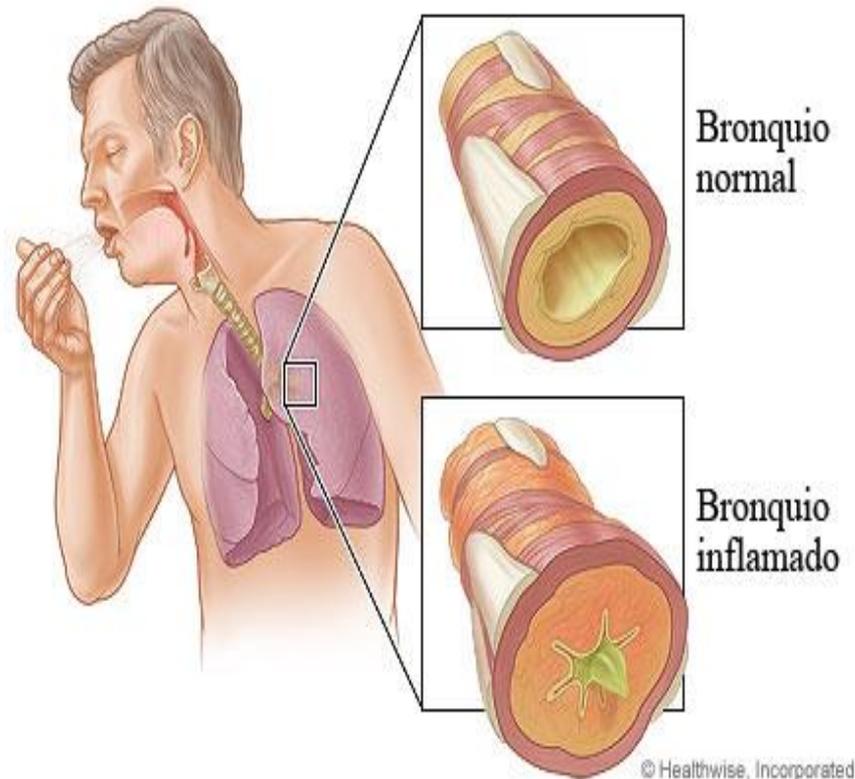


Octubre de 2012

Definicion

Tos es un acto reflejo caracterizado por la contracción sinérgica y convulsiva de los músculos espiratorios torácicos y abdominales

- Función protectora de la mucosa respiratoria
- Mantiene permeable la vía respiratoria y favoreciendo el intercambio gaseoso



TOS

Expulsión rápida y brusca del aire durante la espiración que se acompaña de un sonido característico

- Se considera que la tos es patológica si es excesiva, inapropiada o se acompaña de esputo.
- Constituye un vehículo importante en la difusión de enfermedades a través de la vía aérea

Clasificación

- según los elementos que la compongan:
 - seca: sólo expulsa aire
 - productiva: produce expectoración
 - emétizante: que produce vómitos (con alimentos, bilis)

- según su duración:
 - aguda: menos de 3 semanas
 - subaguda: de 3 a 8 semanas
 - crónica: más de 8 semanas

FISIOPATOLOGÍA DE LA TOS



Es un acto voluntario o reflejo que se produce para eliminar el esputo y los cuerpos extraños de la vía aérea.

Estímulos

Inflamatorios.

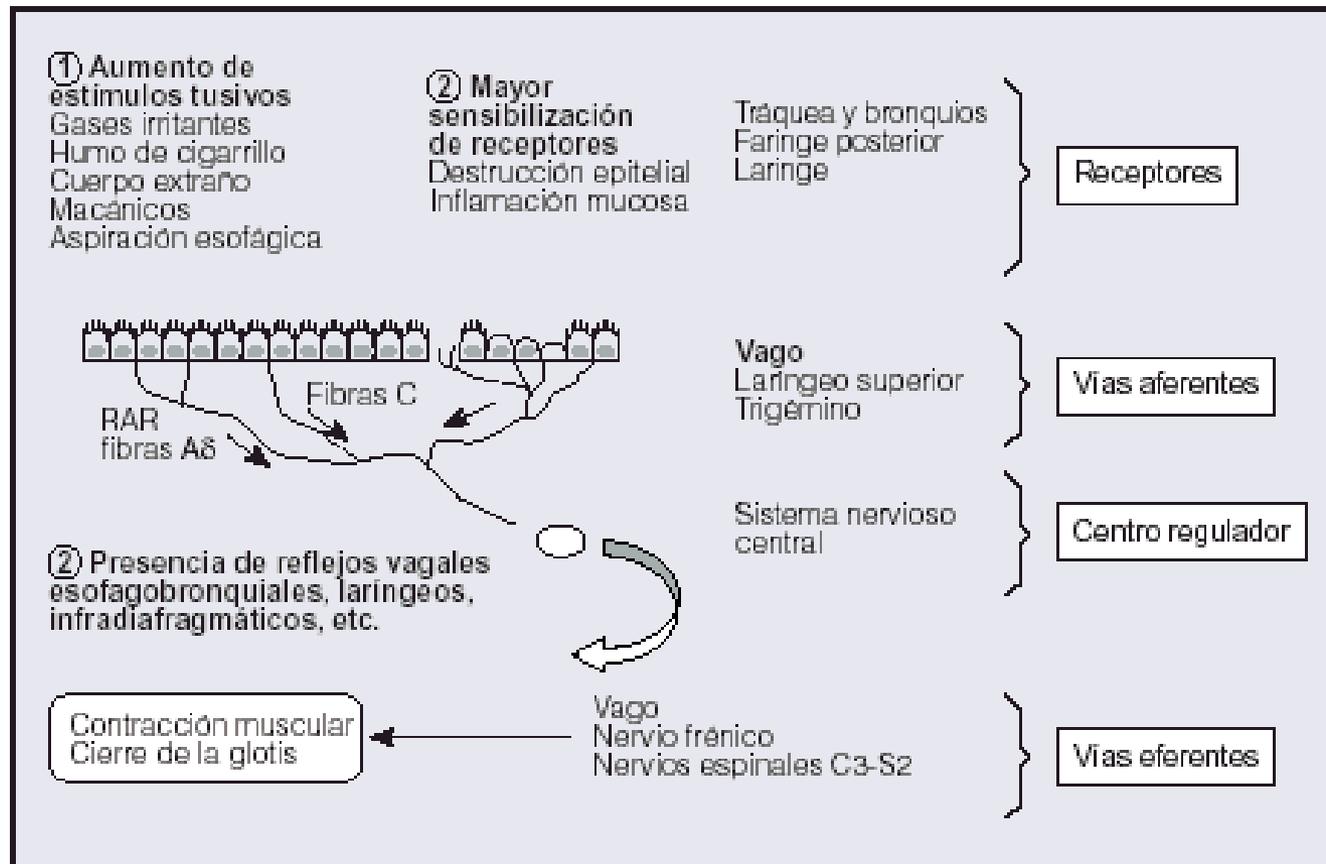
Mecánicos.

Químicos.

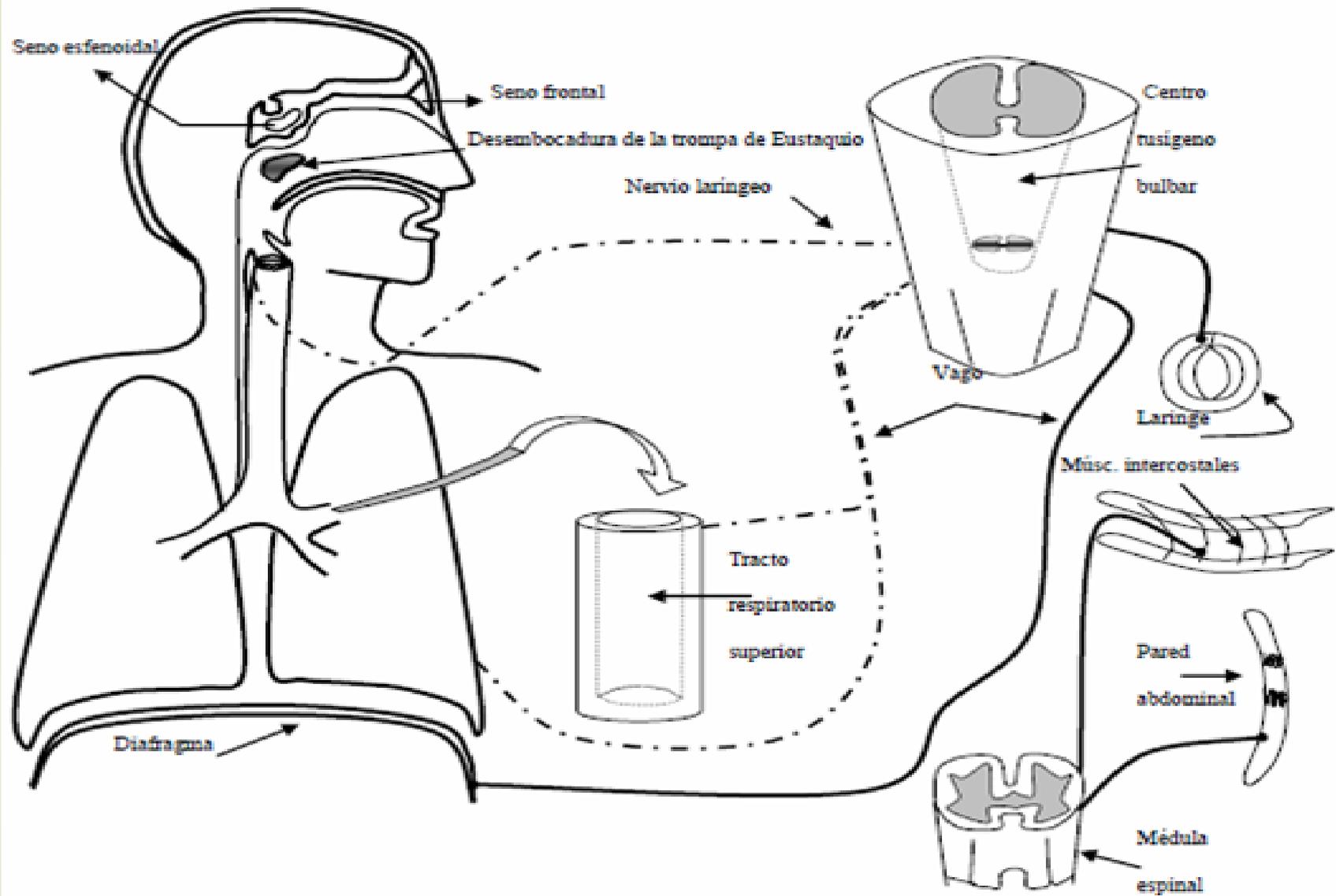
Térmico.

Psicógeno.

FISIOPATOLOGÍA DE LA TOS



FISIOPATOLOGÍA DE LA TOS



FISIOLOGÍA DEL REFLEJO DE LA TOS

Proceso normal de respiración

1. Aspiración: es el proceso por el cual el aire del ambiente entra por la nariz o boca hacia los pulmones.

2. Sustancias extrañas en el aire como químicos, polen, polvo, o humo ingresan al tracto respiratorio el cual a su vez los conduce por los bronquios.

3. Cuando los bronquios se encuentran saludables o toleran las impurezas, el proceso hacia los alveolos se da sin ningún problema.

Fuentes: Doctora Doris Ortiz de Motta, Doctor Néstor Calzave, www.far-maceuticoonline.com

4. Los alveolos se expanden con el aire que entra por los bronquios y se produce el intercambio de anhídrido carbónico y otras sustancias.

¿Cómo se produce la tos?

1. La Excitación recibida en el tejido pulmonar sube por el vago hacia el bulbo raquídeo.

Impulso viaja hacia el bulbo

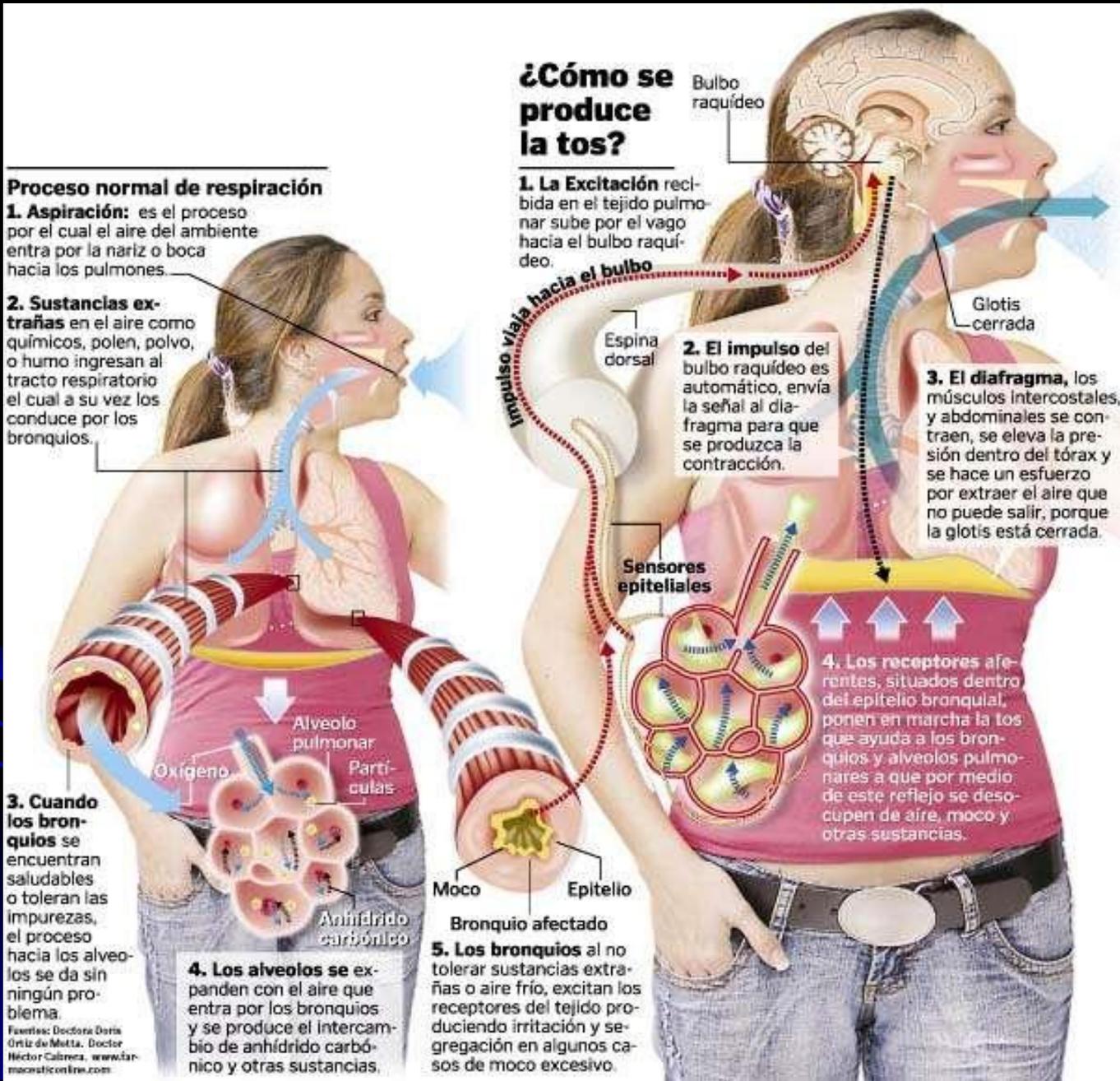
2. El impulso del bulbo raquídeo es automático, envía la señal al diafragma para que se produzca la contracción.

Sensores epiteliales

4. Los receptores aferentes, situados dentro del epitelio bronquial, ponen en marcha la tos que ayuda a los bronquios y alveolos pulmonares a que por medio de este reflejo se desocupen de aire, moco y otras sustancias.

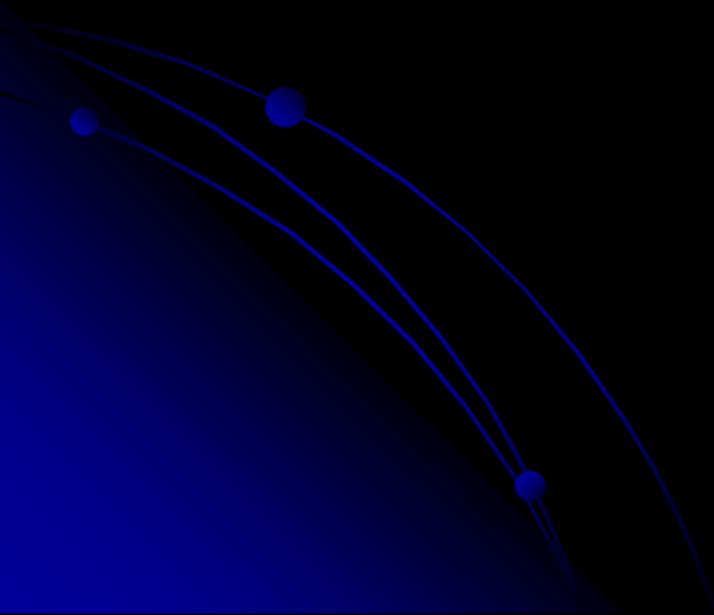
Bronquio afectado

5. Los bronquios al no tolerar sustancias extrañas o aire frío, excitan los receptores del tejido produciendo irritación y segregación en algunos casos de moco excesivo.



COMPLICACIONES

- Tos severa puede reducir la calidad de vida.
- Interferir con la respiración (72%), los patrones de sueño (68%), y el habla (64%).



SI SE TRATA DE INFECCIONES VIRALES O BACTERIANAS



Existen TOXINAS que afectan directamente el epitelio respiratorio a diferentes niveles

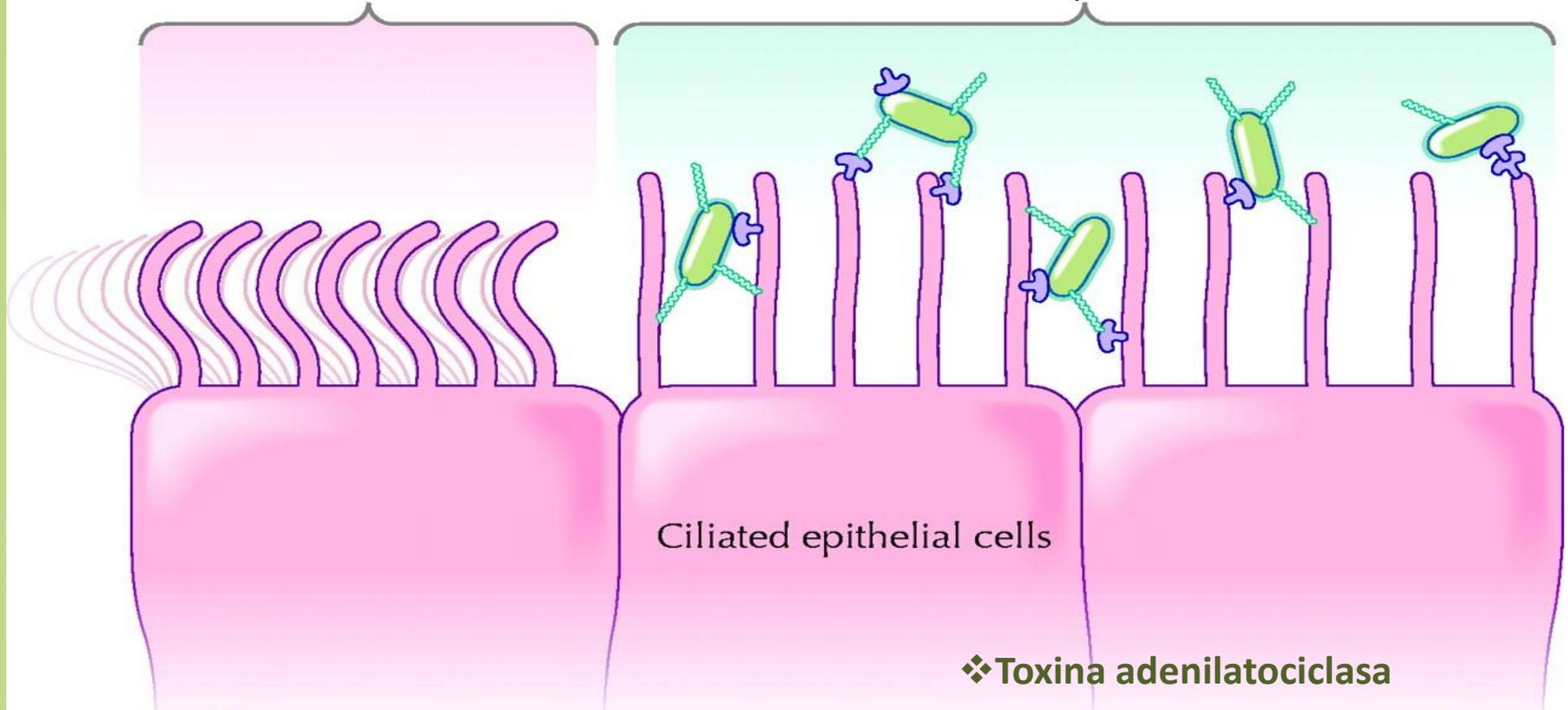
- **Rinosinusitis.**
- **Faringoamigdalitis.**
- **Traqueitis.**
- **Bronquitis.**
- **Neumonía.**

Toxinas

Respiratory tract lumen

Normal ciliary movement

Ciliary stasis



 *Bordetella pertussis* bacterium

 Filamentous hemagglutinin

 Pertussis toxin

❖ Toxina adenilatociclasa

❖ Citotoxina traqueal

❖ Toxina dermonecrotica.

❖ Lipoporisacaridos (LPS).

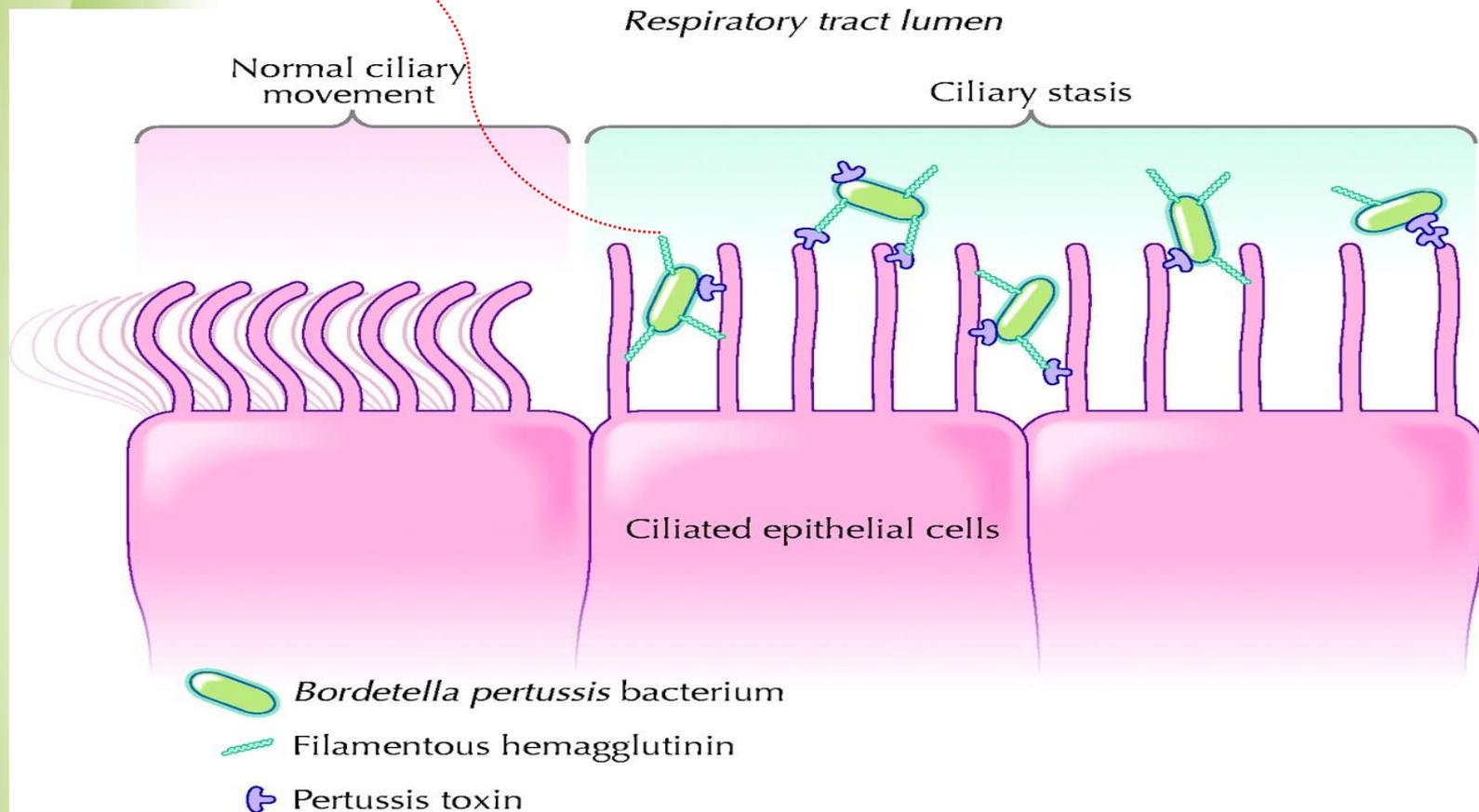
Toxinas

❖ Hemaglutina filamentosa.

- Lipo oligosacaridos.
- (Sólo el moco previene la adherencia bacteriana)

❖ Lipopolisacaridos (LPS).

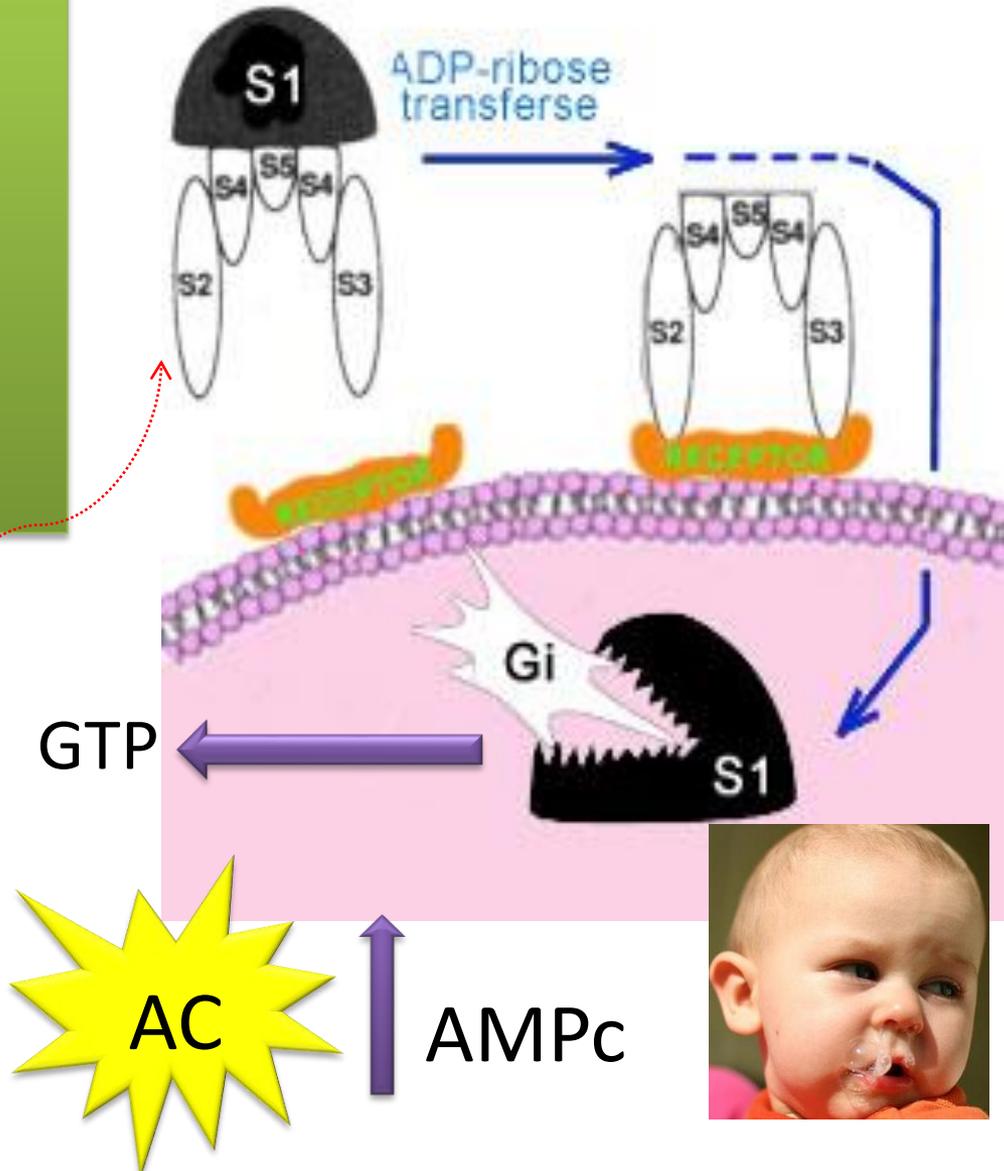
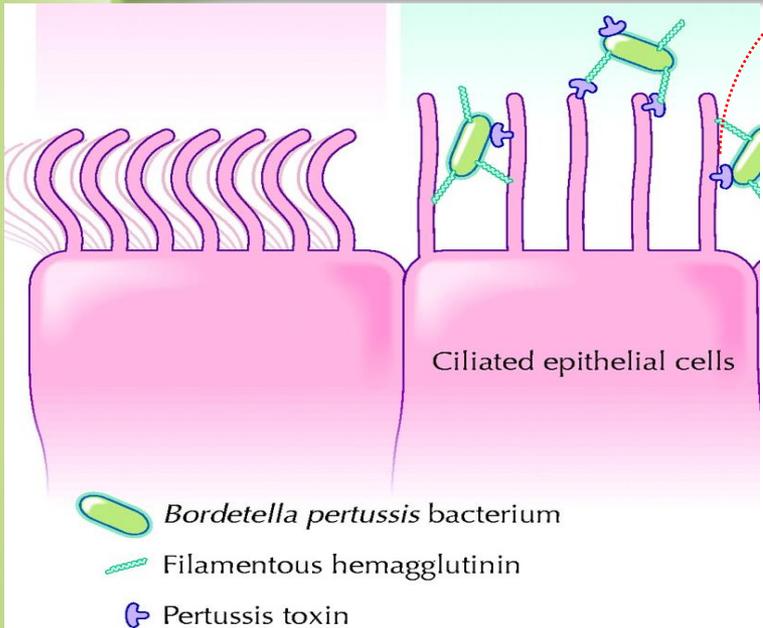
- Colapso cardiovascular.
- TNF, prostaglandinas.



Toxinas

❖ Toxina pertussis (pertusinogeno).

- Forma de oligopeptido.
- Pertussis (tos anormal)
- Linfocitosis de celulas T.
- Sintesis de IgE e Histaminas



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Período de Incubación  3 a 12 días.

Fase Catarral



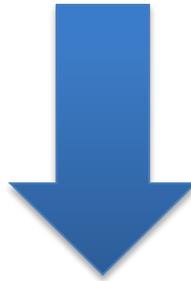
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fase Paroxística



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fase de Convalecencia



Esta fase puede durar de uno a tres meses y se caracteriza por la resolución gradual de los episodios de tos.

SINDROME COQUELUCHOIDE

Las bacterias que producen el síndrome son:

B. parapertusis
B. bronchisptica
H. influenzae
Moraxella catarrhalis
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum
Pneumocystis jiroveci.

Los virus implicados en el síndrome son:

Adenovirus
V. Influenzae A y B
V. Parainfluenzae 1-4
V. Sincital respiratorio
Rinovirus
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr



TRATAMIENTO

✚ Reducir paroxismos de Tos:

Corticoides, broncodilatadores nebulizadores (B2 adrenérgicos) : salbutamol. Agregar anticolinérgicos inhalados: ipratropio o tiotropio. (*mismos fármacos que se utilizan en el manejo del asma*)



TRATAMIENTO

+ Medidas de Sostén:

+ EXPECTORANTES O ANTITUSIVOS ?

+ ACADEMIA DE PEDIATRIA :

+ TOS DE VIAS AEREAS SUPERIORES: AINES + ANTIHISTAMINICOS

+ TOS DE VIAS AEREAS INFERIORES: EXPECTORANTES

+ EN TODOS LOS CASOS SE DEBE USAR BRONCODILATADORES

+ VIA ORAL O INHALADA.

+ LOS ANTITUSIVOS NO SON PARA INFECCIONES RESPIRATORIAS SINO PARA CUIDADOS PALIATIVOS POR EJ. CÁNCER. O para combinar con broncodilatadores o anticolinérgicos .

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA TOS EN PACIENTES CON CÁNCER

ANTITUSÍGENOS ACCION CENTRAL

- Codeína
- Dextrometorfano
- Hydrocodona
- Otros opioides

(éstos fármacos se abordan en el tema de SNC)

ANTITUSÍGENOS ACCIÓN PERIFÉRICA

- Benzonatato (poco útil en la práctica)

Doona M, Walsh D. Benzonatate for opioid-resistant cough in advanced cancer.
Palliat Med. 1998

ANTITUSIVOS



Clasificación Antitusivos

- Actúan sobre centro de la tos
 - Opiáceos: codeína, dextrometorfano, noscapina
 - No opiáceos: clofedianol

- Actúan sobre rama aferente del reflejo de la tos
 - Anestésicos locales: lidocaína, benzocaína

- Modifican factores mucociliares o actúan sobre rama eferente del reflejo de la tos
 - Antihistamínicos H1: difenhidramina
 - Anticolinérgicos: ipratropio

Opioides

- Son los más usados como antitusivos
- Producen adicción
- Tienen otros efectos como analgésicos, antidiarreicos

Codeína

- Es el prototipo de los antitusivos, muy utilizado y su efectividad sirve de referencia a nuevas drogas
- Actúa deprimiendo el centro de la tos, produce bronco constricción
- Reducción de la secreción bronquial
- Es analgésico y antidiarreico

Farmacocinética

- Absorción: 60% más eficaz vía oral que parenteral; menor metabolismo de primer paso
- Metabolismo: hepático
- Eliminación: orina en forma inactiva; 10% se desmetila y forma morfina
- Vida Media: 2-4 hs
- Efecto antitusígeno se alcanza con dosis subanalgésicas

Reacciones Adversas

- Hipersensibilidad
- Náuseas, constipación, sedación
- Depresión respiratoria: por dosis elevadas o por mayor sensibilidad como en ancianos, asmáticos, EPOC, insuficiencia respiratoria
- Prolonga el trabajo de parto, abstinencia y depresión neonatal
- Con dosis elevadas hay una alta concentración en leche materna

Dextrometorfano

- Análogo de la codeína, de eficacia antitusiva similar demostrado en ensayos clínicos controlados
- Produce liberación de histamina, no deprime actividad ciliar
- Tiene acción analgésica y poca acción depresora respiratoria, mínima posibilidad de adicción y tiene menor intolerancia digestiva con relación a la codeína.

Farmacocinética

- Absorción: rápida v.o., comienza sus efectos farmacológicos a los 15-30', máxima concentración 2 hs
- Metabolismo: hepático CYP2DA
- Eliminación: orina
- Vida Media: 11 hs

Reacciones adversas

- Confusión, náuseas, vómitos, agitación, nerviosismo
- Contraindicaciones asma, enfisema, enfermedad hepática, alergia embarazo.

Noscapina

- Derivado del opio sin actividad opiodea
- Libera histamina
- Menos potente que la codeína
- No deprime la respiración
- La noscapina actúa directamente sobre el centro respiratorio, control central del reflejo de la tos y tiene acción supresora
- Tiene solamente una acción sedante central moderada y no provoca manía ni hábito
- No tiene acción significativa sobre el SNC en dosis terapéutica

Farmacocinetica

- Se absorbe bien cuando se administra por vía bucal y rectal
- se distribuye por todo el organismo y se metaboliza casi totalmente
- excretándose en la orina en forma inactiva

Reacciones Adversas

- Somnolencia, mareos; cefalea, náuseas y rash cutáneo.
- Hipotensión
- Estreñimiento

Interacciones.

- La administración conjunta con sedantes del sistema nervioso central puede incrementar la sedación y somnolencia.

Contraindicaciones

- Enfermedad hepática
- Insuficiencia respiratoria

Clofedianol

- Suprime el reflejo de la tos mediante un efecto directo sobre ese centro, ubicado en el bulbo raquídeo.
- También puede tener un efecto anestésico local moderado y cierta acción antimuscarínica.
- Tratamiento sintomático de la tos no productiva.

Farmacocinética

- El metabolismo de Clofedianol es hepático.
- El tiempo hasta que alcanza su efecto máximo es mayor que el de los antitusivos narcóticos, pero la duración de su acción es más prolongada.
- Se elimina por vía renal.

Reacciones Adversas

- alucinaciones, pesadillas y excitación o inestabilidad no habituales, rash cutáneo o urticaria por hipersensibilidad a la droga.
- Con dosis altas pueden presentarse efectos antimuscarínicos (visión borrosa, somnolencia, mareos, sequedad de boca, náuseas y vómitos)

Lidocaina

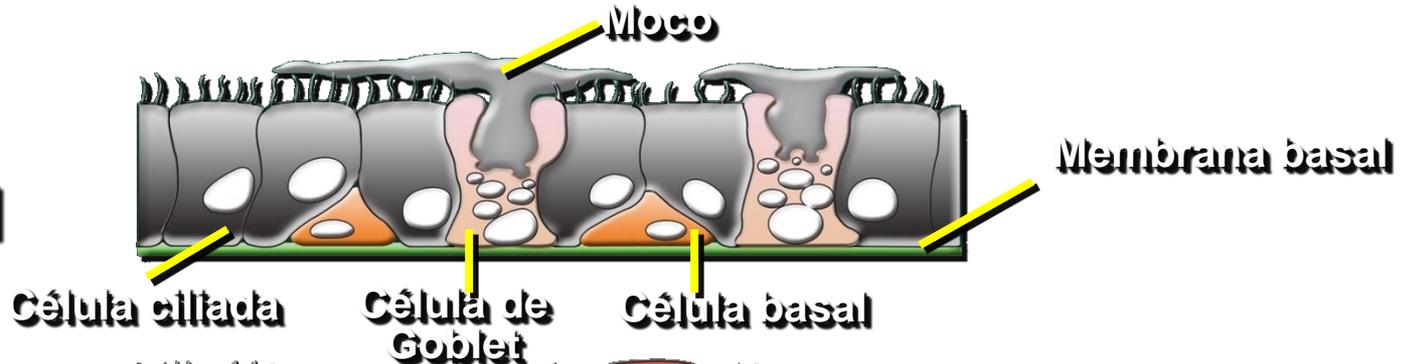
- Es un medicamento que se utiliza como anestésico local. Bloquea la conducción nerviosa, previniendo el inicio y la propagación del impulso nervioso.
- La acción anestésica comienza entre 2 y 5 minutos después de su administración y dura entre 1 y 4 horas.
- Metabolizada en el 90% por el hígado por hidroxilación del núcleo aromático
- Excreción renal
- Efecto más rápido y duradero que los anestésicos locales
- Vida media de la lidocaína administrada por vía intravenosa es de aproximadamente 109 minutos.

MUCOLITICOS Y EXPECTORANTES

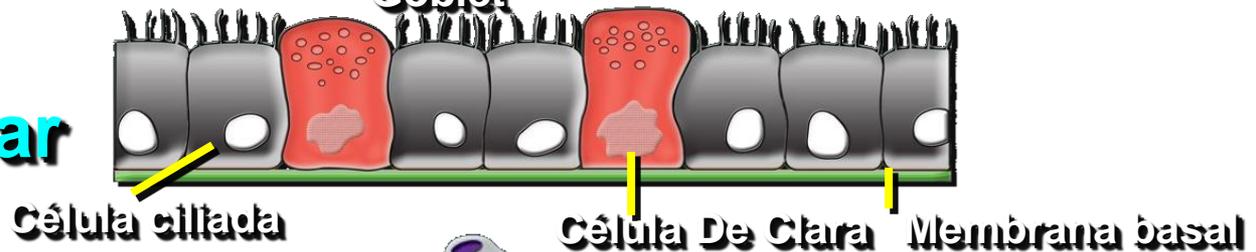


Epitelio respiratorio

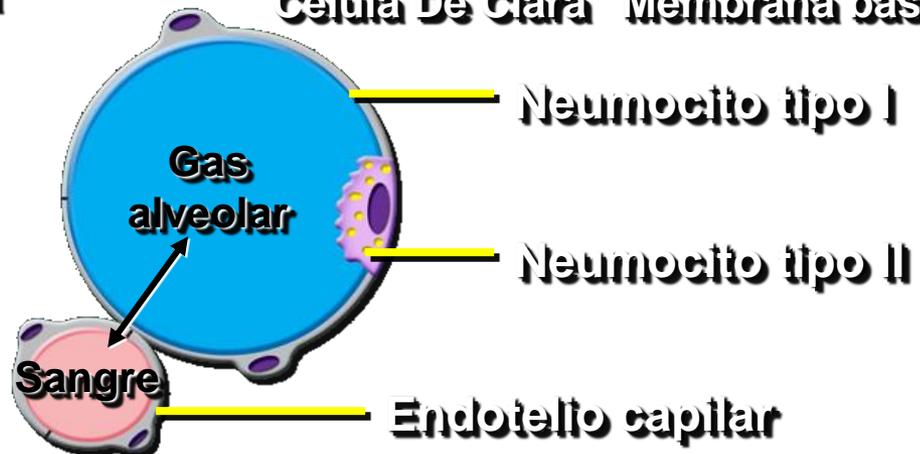
Epitelio Bronquial



Epitelio Bronquiolar



Epitelio alveolar



Mucolíticos

- Derivados tiólicos
 - Acetilcisteína
 - Carbocisteína

- Derivados de la vasicina
 - Bromhexina
 - Ambroxol

- Otros
 - Citolona
 - Letosteína
 - Enzimas: dornasa alfa; tripsina
 - Sobrerol; tiloxapol

N-acetil-L-cisteína

- Rompen puentes disulfuros de cistina en mucoproteínas, Ig. A y seroalbúmina, reduciendo la viscosidad del moco
- Impide la activación de factores de transcripción(NF-kB) inflamatorios, por lo que tendría acción antiinflamatoria
- Deprime la actividad ciliar por acción directa
- Precursor en la síntesis del glutatión por lo que es útil como antídoto en las intoxicaciones por paracetamol



- Efecto mucolítico es mayor a pH alcalino

- Tienen buena tolerancia

- **Reacciones adversas**

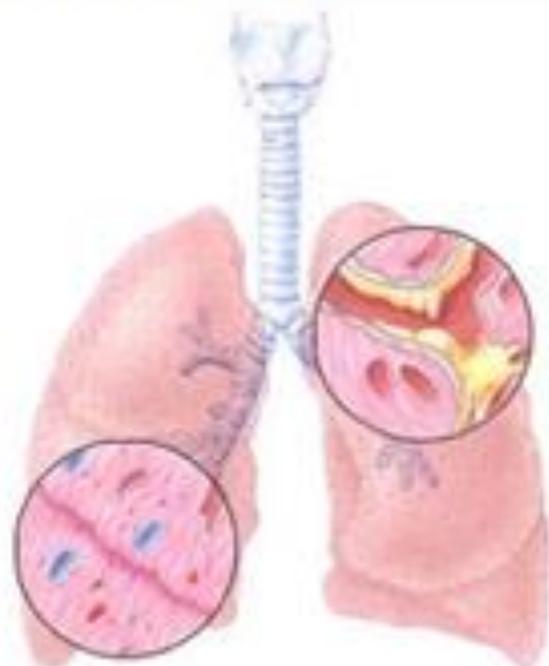
náuseas, vómitos, cefaleas, rinorrea, hipersensibilidad, broncoespasmo, olor sulfúreo, reacción con goma o metal de aparatos de nebulización

S-carboximetil-L-cisteína

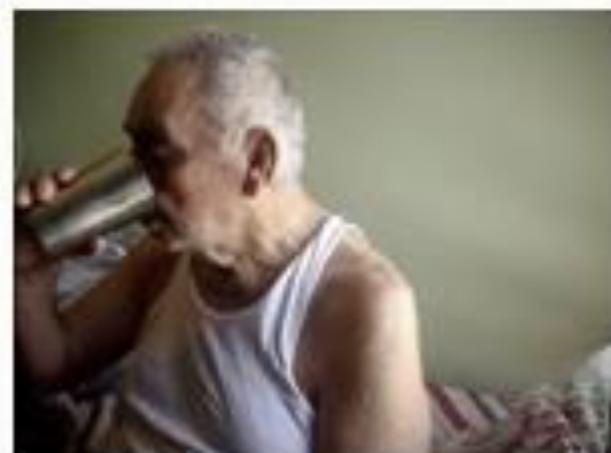
- Igual mecanismo de acción de acetilcisteína
- No tiene grupo SH libre
- No es precursor del glutatión, no está indicado en la intoxicación por paracetamol
- Dosis adulto: 750 mg. c/ 8- 12 hs.
- Bien tolerado.
- **Reacciones adversas**
Digestivas, cefaleas, erupciones cutáneas

Expectorantes

- Estos fármacos podrían aumentar la secreción por una acción directa sobre la mucosa bronquial y a través de un mecanismo reflejo resultante de la irritación gastroduodenal.



- Pese a que para algunos autores no existan bases científicas que apoyen la prescripción de hidratación para tratar síndromes clínicos que cursen con esputo anormal, probablemente el agua sea de gran eficacia como fluidificante, especialmente en el paciente deshidratado.



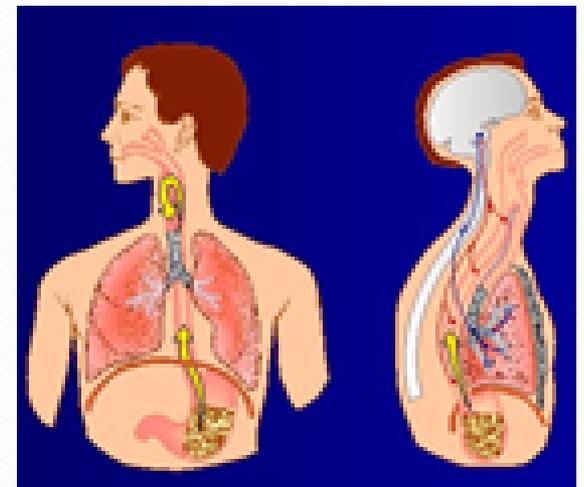
Bromhexina y Ambroxol

- Actúan in vitro por despolimerización de sialomucinas, con reducción de la viscosidad
- Ambroxol es el metabolito de bromhexina
- Absorción oral, inhalatoria, difunden a los tejidos, incluido el epitelio bronquial
- Pueden producir molestias gastrointestinales
- Adamexina y brovahexina son derivados de bromhexina con actividad similar

Mecanismo de acción

Los expectorantes pueden actuar de distintas maneras:

- Mecanismo reflejo.
- Estimulación vagal a nivel bulbar.
- Estimulación a nivel bronquial con parasimpaticomiméticos.
- Actuación directa a nivel bronquial y sobre las células caliciformes.



- Expectorantes de acción directa: aceites esenciales, bálsamos, sulfonamidas, anhídrido carbónico, vapor de agua, vapores de etanol. Actúan de modo directo en las células caliciformes bronquiales. Los aceites esenciales y bálsamos, al eliminarse por vía respiratoria, irritan la mucosa del aparato respiratorio, incrementando la secreción bronquial.



- Expectorantes de acción refleja: saponinas, compuestos de amonio, citratos de sodio y potasio, acetato potásico. Se trata de un mecanismo reflejo, por irritación de la mucosa gástrica y duodenal



- Expectorantes de acción mixta:

- GUAIFENESINA.

A pesar de que no existen pruebas convincentes acerca de la capacidad de la mayoría de estos fármacos para inducir o mejorar la expectoración, la producción de tos forzada por parte del paciente facilitará la expectoración y hará así que el tratamiento sea eficaz.



Guaifenesina

- Es el éter glicerilo del guayacol.
- Aparece en la secreción bronquial a las pocas horas de su administración oral y esto hace que se elimine rápidamente, reduciendo la mucosidad del esputo.



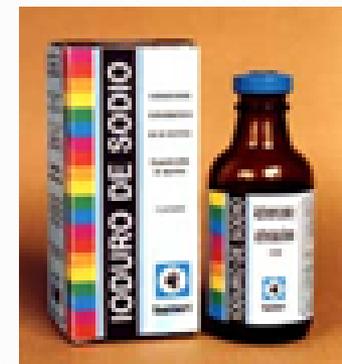
Efectos Secundarios

- Náuseas
- Vómitos
- Irritación gástrica



Yoduros

- Los que más se utilizan son el yoduro potásico y el yoduro sódico. Estos expectorantes aumentan la secreción acuosa de las glándulas submucosas, al igual que la de las glándulas salivales y de la mucosa nasal. Su acción puede ser directa o por estimulación de un reflejo vagal gastropulmonar.



Yoduros

- Puede producir molestias gastrointestinales, rinorrea y alteraciones tiroideas en la administración crónica.
- Los yoduros están contraindicados en individuos hipotiroideos y durante el embarazo.



TEOFILINA

- Sólo en exacerbaciones graves
- Administración: v/o
- Relaja el músculo liso bronquial
- Efecto antiinflamatorio (inhibe síntesis y secreción de mediadores de la inflamación)
- Efectos extrabronquiales: ↑ contractilidad diafragmática y músculos respiratorios
- Estimula el SNC, centros respiratorios bulbares (emesis)
- Aumenta FC, la contractilidad.

Farmacocinética

- A: con facilidad por v/o
- C_{max}: 1 h
- D: en todos los compartimentos corporales. Placenta, leche materna, UPP=60%.
- M: hepático con amplia variabilidad interindividual
- E: renal (10% sin cambios)
- Vida media de eliminación: 8 hs
- Rango terapéutico estrecho: medir las concentraciones plasmáticas. (CMT < DOBLE que la CME)
- Ef. Adversos: náuseas, vómitos, nerviosismo, insomnio.



TRATAMIENTO

Medidas de Sostén:

 PACIENTE CON TOS (DURACION MAS DE 7-10 DIAS)

 A = ANTIMICROBIANO ADECUADO + Antihistaminico y quiza mas Antileucotrieno

 B = Broncodilatadores de acción corta con anticolinergico y en caso necesario + broncodilatador de accion prolongada

 C= Corticoesteroides inhalados

 + Teofilina ¿?

 DURACION DEL TRATAMIENTO : Mínimo : 4-6 semanas

PACIENTE CON TOS :

: “ La tos es un mecanismo de defensa, pero su presencia es muy molesta para el paciente y familiares”

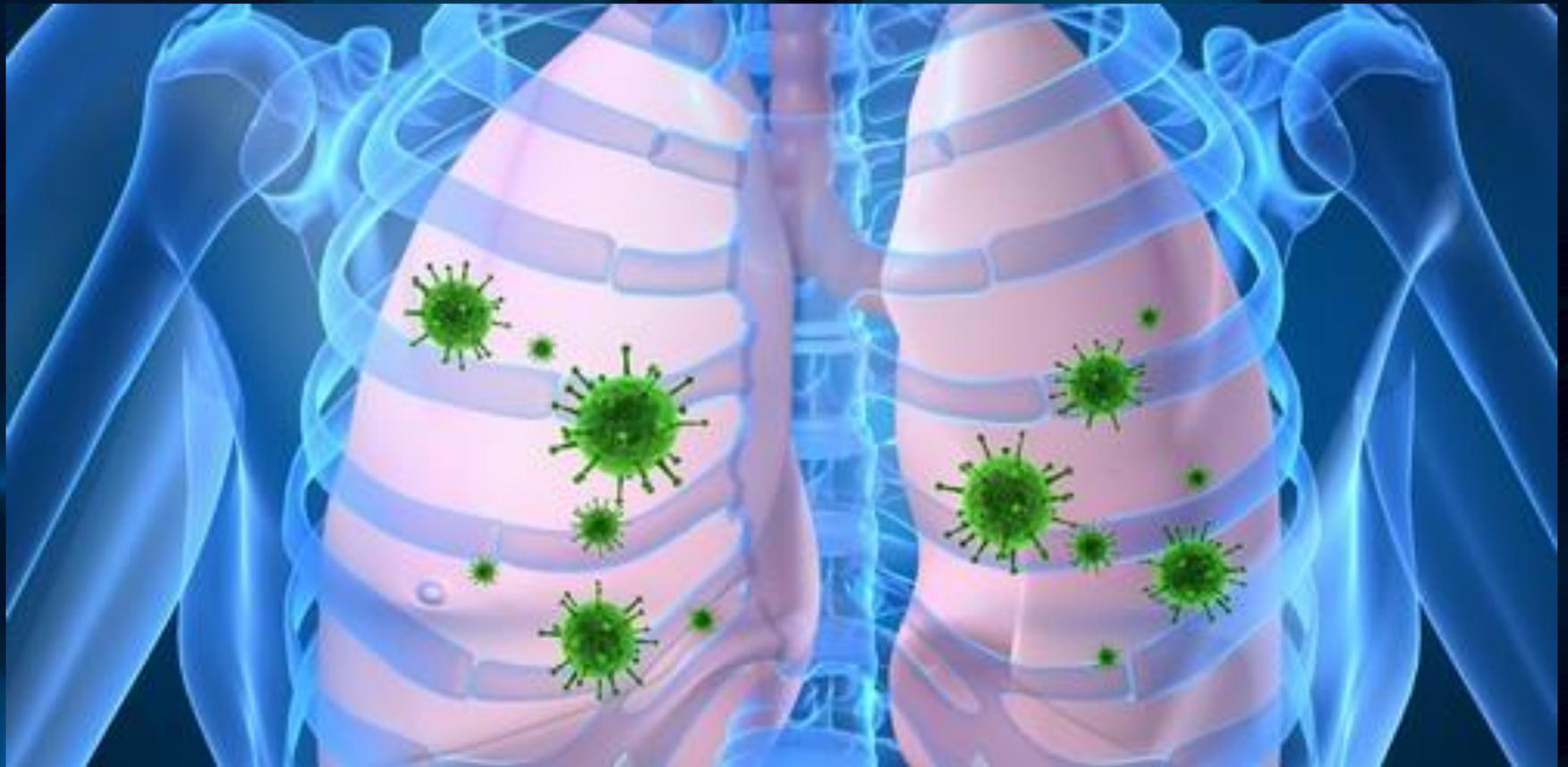
Todo proceso inflamatorio de duración mayor a 5 días en vías aéreas implica sobreinfección bacteriana agregada por exposición ambiental

PACIENTE CON TOS :

: “ La tos es uno de los primeros síntomas respiratorios en aparecer, pero por desgracia es el último en desaparecer”

El papel del médico es ayudar al organismo a desaparecerla en los problemas agudos o a disminuirla en los procesos crónicos.

¿Desaparecen los virus del sistema respiratorio?



¿Cómo se diagnostican las enfermedades respiratorias?

- Por cuadro clínico
Síntomas: rinorrea, dolor faringeo, tos, expectoración, disnea
- + syndrome febril
- Y algunos signos
- Dx:.....
- Se pide BH, Rx de tórax, Rx de senos paranasales
- Y rara vez estudios en búsqueda de IgM ó IgG

¿Cómo se tratan las infecciones respiratorias?

- Si el diagnóstico es empírico
- El tratamiento es empírico
- Y se elaboran guías de manejo y NOM (para uso de antimicrobianos)

OBJETIVOS DE LA MEDICINA

- 1).- Preservar la salud
- 2).- Curar o aliviar y siempre consolar al enfermo
- 3).- Evitar las muertes prematuras e innecesarias.

- Ruy Pérez Tamayo

ES DEBER DEL MÉDICO TRATAR AL PACIENTE

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Katzung Bertram and Trevor Anthony. Farmacología Básica y Clínica. 13^a. Edición. McGraw Hill Interamericana Editores.2016
- 2.- Clark Michelle, Finkel R., Rey José. Farmacología 5^a. Edición.Lippincot Williams and Wilkins.2012
- 3.- Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol I y II. 19^a. Edición. McGrawHill Editores. 2016
- 4.- Cano Valle F. Enfermedades del Aparato Respiratorio. Méndez Editores. 2008.
- 5.- Farreras/ Rozman. Medicina Interna. XVII Edición. ELSEVIER. 2012
- 6.- Rivero-Serrano O. y Navarro-Reynoso F. Neumología. Editorial Trillas. 2012.



MUCHAS GRACIAS
POR SU ATENCIÓN

¿dudas o comentarios?