

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA

FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA

OFICINA DE GRADOS Y TÍTULOS



PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL

ÁREA DE ESTUDIO: FARMACOLOGÍA

TÍTULO: FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

AUTOR: BACHILLER ANDREA PAOLA AGUILAR CASTILLO

ASESOR: DR. OMAR ARANÍBAR DEL CARPIO

LIMA, 2017

A mis padres, por su apoyo en
todos estos años de estudio.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

<i>I. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO</i>	<i>2</i>
<i>II. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.....</i>	<i>4</i>
1. ASMA BRONQUIAL.....	5
2. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.....	6
3. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS AGUDAS	7
3.1 NEUMONÍA.....	7
4. TUBERCULOSIS	11
<i>III. FÁRMACOS USADOS EN EL APARATO RESPIRATORIO.....</i>	<i>15</i>
1. BRONCODILADORES.....	15
1.1 AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS	15
1.2 METILXANTINAS.....	17
1.3 AGENTES ANTICOLINÉRGICOS.....	19
2. ESTABILIZADORES DE LOS MASTOCITOS (Cromoglicato de Sodio).....	20
3. CORTICOIDES.....	21
4. MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS	23
5. ANTI IgE (Omalizumab)	24
6. PRINCIPALES ANTIBIÓTICOS EN NEUMONÍA	25
6.1 AMPICILINA	25
6.2 AMOXICILINA.....	26

6.3 ERITROMICINA.....	27
7. ANTITUSÍGENOS.....	29
7.1 CODEÍNA	30
7.2 DEXTROMETORFANO	31
7.3 NOSCAPINA.....	32
7.4 ANTITUSÍGENOS NO OPIOIDES	33
8. EXPECTORANTES Y MUCOLÍTICOS.....	35
8.1 ACETILCISTEÍNA.....	35
8.2 CARBOCISTEÍNA.....	36
8.3 AMBROXOL	37
9. ANTITUBERCULOSIS	37
9.1 ISONIAZIDA (H)	38
9.2 RIFAMPICINA (R).....	39
9.3 PIRAZINAMIDA (Z).....	39
9.4 ETAMBUTOL (E)	40
9.5 ESTREPTOMICINA (S)	41
<i>IV. CONSIDERACIONES EN ODONTOLOGÍA.....</i>	42
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA	45

FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

Bach. Aguilar Castillo, Andrea P.

RESUMEN

El Sistema respiratorio tiene como función principal la captación de oxígeno (O₂) y la eliminación de dióxido de carbono (CO₂). Está conformado por las vías aéreas superiores (fosas nasales, faringe, laringe y tráquea) y las vías aéreas inferiores (bronquios, bronquiolos y pulmones). Entre las principales enfermedades que afectan el aparato respiratorio encontramos: al asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la neumonía y tuberculosis. El tratamiento farmacológico tanto de asma y EPOC es similar y consiste en la administración principalmente por vía inhalatoria de broncodilatadores y antiinflamatorios, siendo los glucocorticoides inhalatorios los más usados. Ambos grupos de fármacos generan xerostomía y aumentan el riesgo de candidiasis oral, requiriendo una adecuada higiene oral por parte del paciente y el uso de cámaras espaciadoras, con el objetivo de disminuir el impacto orofaríngeo. Existen tres tipos de broncodilatadores: los agonistas β_2 -adrenérgicos (ej. Salbutamol), los anticolinérgicos (ej. Bromuro de Ipratropio) y las metilxantinas (Teofilina). La neumonía será tratada según su agente etiológico. La neumonía más frecuente es la bacteriana, en donde, el tratamiento para la forma clínica típica es a base de antibióticos betalactámicos; mientras que en la atípica, el tratamiento de elección es a base de macrólidos. Para el alivio de la tos seca severa se puede emplear antitusígenos, los más usados son los de tipo opioide como la codeína y el dextrometorfano. Mientras que los expectorantes y mucolíticos están indicados en casos de tos productiva con el fin de ayudar a la eliminación del moco. La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, donde por lo general, el tratamiento tiene

una duración de 06 meses, dividida en dos fases. La primera fase consiste en la administración de 04 fármacos conocidos como la tetrada HRZE (Isoniacida, Rifampicina, Pirizinamida y Etambutol) diariamente por 02 meses. Mientras que en la segunda fase, sólo se administran HR (Isoniacida y Rifampicina) 3 veces por semana y por 04 meses.

Palabras claves: asma bronquial, EPOC, neumonía, tuberculosis, broncodilatadores, glucocorticoides, opiáceos, betalactámicos, macrólidos, bactericidas, bacteriostáticos.

ABSTRACT

The main function of the respiratory system is oxygen uptake (O₂) and the elimination of carbon dioxide (CO₂). It is formed by the upper airways (nostrils, pharynx, larynx and trachea) and the lower airways (bronchi, bronchioles and lungs). Among the main respiratory diseases are bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia and tuberculosis. The pharmacological treatment of both asthma and COPD is similar and consists in the administration mainly inhalatory of bronchodilators and anti-inflammatories, being the inhalatory glucocorticoids the most used. Both groups of drugs produce xerostomia and increase the risk of oral candidiasis, requiring an adequate oral hygiene by the patient and the use of spacing chambers, in order to reduce the oropharyngeal impact. There are three types of bronchodilators: β 2-adrenergic agonists (e.g. Salbutamol), anticholinergics (e.g. Ipratropium bromide) and methylxanthines (theophylline). Pneumonia will be treated according to its etiological agent. The most frequent pneumonia is bacterial, where, the treatment for the typical clinical form is based on beta-lactam antibiotics; while in the atypical form, the treatment of choice is based on macrolides. For the relief of severe dry cough, antitussives are indicated and

the most used are the opiates, such as codeine and dextromethorphan. Meanwhile, expectorants and mucolytics are indicated in cases of productive cough with the aim of helping to eliminate mucus. Tuberculosis is an infectious disease, where the treatment usually lasts for six months, divided into two phases. The first phase consists of the administration of 04 drugs known as the tetrad HRZE (Isoniazid, Rifampicin, Pirizinamide and Etambutol) daily for 2 months. While in the second phase, only HR (Isoniazid and Rifampicin) is administered 3 times per week and for 4 months.

Key words: bronchial asthma, COPD, pneumonia, tuberculosis, bronchodilators, glucocorticoids, opiates, beta-lactams, macrolides, bactericides, bacteriostats.

INTRODUCCIÓN

La atención odontológica conlleva el manejo de pacientes con una comorbilidad preexistente, lo cual amerita una formación adecuada tanto de las distintas patologías con repercusiones estomatológicas así como también de la farmacología que pueda alterar o interferir en el tratamiento odontológico, con el fin de preservar el bienestar del paciente.

La farmacología usada en las diferentes enfermedades que afectan las vías respiratorias abarca una gran variedad de fármacos, orientados a la mejora de la sintomatología, la calidad de vida, o como preventivos o profilácticos.

El objetivo del presente trabajo es describir y analizar la farmacología utilizada en las distintas enfermedades que afectan el aparato respiratorio, y a su vez, identificar los cuidados a tener en cuenta en la atención odontológica de dichos pacientes.

Para la realización de este trabajo se realizó una revisión de la literatura, obteniendo información tanto de revistas científicas actualizadas como de trabajos de investigación y libros.

FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

I. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

El Sistema respiratorio tiene como función la captación de oxígeno (O₂) proveniente del aire, y la eliminación de dióxido de carbono (CO₂) proveniente del organismo.

El aparato respiratorio está constituido por: las vías aéreas superiores, conformadas por las fosas nasales, faringe, laringe y tráquea; y las vías aéreas inferiores, constituidas por bronquios, bronquiolos y pulmones.

En las fosas nasales, el aire inspirado se filtra, calienta y se capta el vapor de agua, para luego pasar a través de la faringe, laringe y tráquea hasta llegar a los alveolos.

Tanto la tráquea como sus dos ramificaciones, los bronquios primarios, presentan tejido cartilaginoso en sus paredes y poco músculo liso, además están recubiertos por un epitelio cilíndrico ciliado, el cual contiene glándulas mucosas y serosas. Conforme el diámetro va disminuyendo el tejido cartilaginoso es menor. Es así, que al entrar a los pulmones, los bronquios se dividen en tubos más estrechos conformando los bronquiolos, que a su vez se ramifican en más generaciones hasta llegar a los bronquiolos terminales. A partir de los bronquiolos hay un mayor recubrimiento muscular (Músculo liso bronquial), que regula el diámetro al contraerse o relajarse; además de un tejido ciliado pero carente de glándulas.

Entre la tráquea y los sacos alveolares, las vías respiratorias se dividen 23 veces. Las primeras 16 generaciones se encargan del transporte de gas al interior y exterior (zona de conducción), mientras que las 7 generaciones restantes, conformadas por los bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alveolos; conforman las zonas de transición y respiratoria.

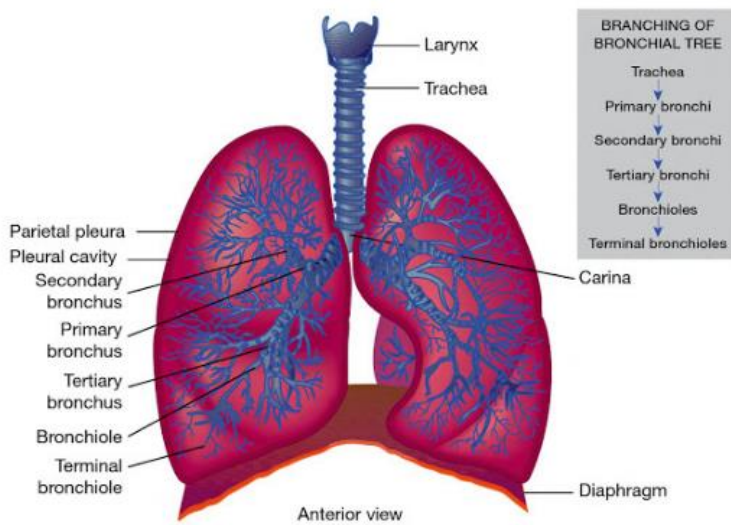


Figura 1. Partes del árbol bronquial. Tomado de: Boarder M, Dixon J, Newby D, Zetterström, Navti P. *Pharmacology for Pharmacy and the Health Sciences: A Patient-centred Approach*. 2ed. New York: Oxford University Press; 2017.

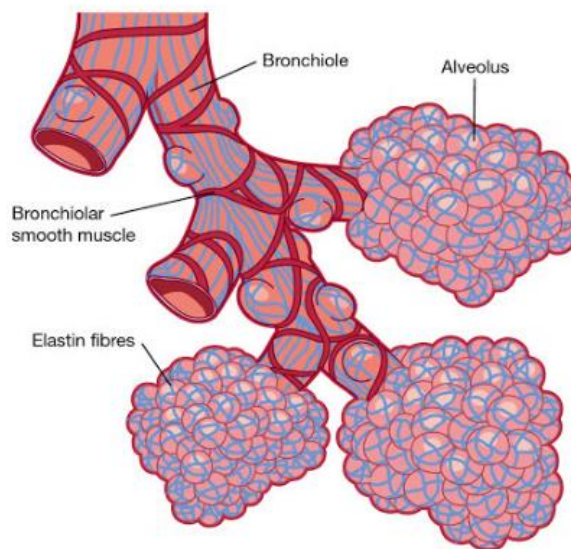


Figura 2. Estructura terminal del árbol bronquial. Tomado de: Boarder M, Dixon J, Newby D, Zetterström, Navti P. *Pharmacology for Pharmacy and the Health Sciences: A Patient-centred Approach*. 2ed. New York: Oxford University Press; 2017.

El árbol bronquial termina en los alveolos, pequeños sacos de pared delgada rodeados por una red de vasos capilares. Es aquí donde se produce el intercambio gaseoso, también conocido como hematosis.

La inervación de las paredes de bronquios y bronquiolos está dada por el Sistema Nervioso Autónomo (Simpático y Parasimpático), que permite la regulación del tono bronquial y de la secreción de mucus.

Es a través de la inervación parasimpática, que con la liberación de acetilcolina se activan los receptores muscarínicos, estimulando la guanilciclase, lo que favorece la síntesis de GMPc, aumentando el calcio intracelular, originando broncoconstricción (inervación colinérgica excitatoria). Mientras que mediante la inervación simpática, se activan los receptores β_2 adrenérgicos, presentes en el epitelio bronquial y en el músculo liso; se estimula la adenilciclase, favoreciendo la síntesis de AMPc, disminuyendo así, el calcio a nivel intracelular, originando broncodilatación (inervación adrenérgica inhibitoria). Los bronquiolos también poseen una inervación no colinérgica-no adrenérgica, que genera broncodilatación, a través del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP).^{1,2}

II. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Las enfermedades respiratorias afectan tanto las vías aéreas superiores (faringitis, laringitis, traqueítis, resfriado común) como las vías aéreas inferiores (bronquitis, enfisema, asma, neumonía).

Pueden ser desde infecciones agudas, como neumonía y bronquitis; o enfermedades crónicas como lo son el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las principales enfermedades respiratorias con mayor prevalencia a nivel mundial son: el asma, la EPOC, las infecciones respiratorias agudas y la tuberculosis.³

1. ASMA BRONQUIAL

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica no transmisible que afecta con mayor frecuencia a la población infantil. Se calcula que 235 millones de personas sufren de asma, siendo considerada un problema de salud pública a nivel mundial.⁴

Su origen no está bien precisado pero su desarrollo depende de una predisposición genética asociada (en combinación) con otros factores como la inhalación de sustancias o partículas ambientales como alérgenos, humo de tabaco, irritantes químicos o contaminación atmosférica, así como también factores de la alimentación y respuestas inmunológicas anómalas.

Está asociado a una hiperreactividad de la tráquea y bronquios frente a diferentes estímulos (sensibilidad aumentada), produciendo una broncoconstricción, edema de la mucosa y aumento de las secreciones, lo que conlleva una obstrucción de las vías respiratorias reversible, en ocasiones espontáneamente o con tratamiento. Los síntomas principales del asma incluyen disnea, tos, sibilancias y opresión torácica.

Los factores desencadenantes de un ataque de asma producen dos tipos de respuesta bronquial: una inmediata (crisis asmática precoz) y la tardía; las cuales condicionan dos situaciones diferentes de tratamiento.

-En la fase inmediata, predomina la contracción muscular (broncoespasmo) y consecuente obstrucción de vías aéreas. El tratamiento estará basado en la administración de broncodilatadores.

-En la fase tardía, demora entre 3 a 6 horas en producirse y se manifiesta mediante el edema de mucosa y la secreción de mucus. Por ende, el tratamiento será a base de anti-inflamatorios.^{5, 6, 7}

2. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término que engloba un conjunto de alteraciones crónicas que afectan el aparato respiratorio, encontrando entre ellas a la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar principalmente.^{8,9} Afecta alrededor de 64 millones de personas a nivel mundial. ⁴

Se caracteriza por una obstrucción persistente y progresiva de las vías aéreas. En un inicio, la disnea persistente es asociada al esfuerzo pero con el tiempo aumenta presentándose también en reposo.

La bronquitis crónica es la inflamación de las vías respiratorias (bronquios), en donde se produce una secreción abundante de mucosa que conduce a tos y disnea.

El enfisema afecta a los alveolos pulmonares, en donde hay una dilatación permanente de los espacios aéreos o destrucción de las paredes alveolares, lo que limita el intercambio gaseoso y en consecuencia afecta el suministro de oxígeno al organismo.^{2, 6, 9}

La causa principal es la exposición al humo de tabaco tanto en fumadores activos como pasivos. El aumento en la prevalencia del tabaquismo condiciona una mayor incidencia en el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, la exposición al aire contaminado o el asma crónica también conforman factores de riesgo.

El tratamiento farmacológico está dirigido a la mejora de los síntomas, la calidad de vida y a la reducción o retardo de la aparición de complicaciones o reducir el riesgo de muerte previniendo el deterioro de la función pulmonar. En algunos casos, el tratamiento con corticoides inhalados también es beneficioso.⁴

En aquellos pacientes fumadores, la solución terapéutica más eficaz de la EPOC es el abandono del hábito, debido a que retrasa la evolución de la enfermedad y reduce la mortalidad.⁸

Los medicamentos usados son los mismos que en el asma y siguiendo una estrategia escalonada según la gravedad del paciente.⁵

3. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS AGUDAS

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) comprenden distintas enfermedades que afectan el sistema respiratorio y constituyen la causa principal de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con mayor prevalencia en niños menores de 5 años.

Las IRA son causadas por distintos microorganismos como virus y bacterias. Entre algunas de ellas encontramos el Resfriado común, la Influenza y la Neumonía, siendo esta última considerada como la infección respiratoria aguda grave más frecuente.

Los síntomas que se presentan en una IRA son: fiebre, tos con expectoración, eritema faríngeo, disfonía y otitis.

El principal modo de transmisión es mediante el contacto con las microgotas a través de la tos o estornudo, o mediante el contacto directo (besos o contaminación de manos con secreciones respiratorias) con una persona infectada.^{3, 4}

3.1 NEUMONÍA

La neumonía es una infección respiratoria aguda que afecta a los pulmones y puede ser causada por virus, bacterias u hongos. Es considerada como la enfermedad respiratoria aguda de mayor morbilidad en niños mayores de 5 años a nivel mundial.

Se caracteriza por una acumulación de fluidos o material purulento en los alveolos pulmonares, lo que provoca dolor al respirar y limita la absorción de oxígeno.⁴

Existen dos formas clínicas aplicables en niños mayores y adolescentes, ya que en neonatos y lactantes es difícil la distinción. No son patognomónicas, puesto que, cualquier síntoma puede aparecer en los dos casos.

- Neumonía típica: caracterizada por inicio brusco de fiebre, escalofríos, tos productiva y dolor costal. Asimismo, puede presentarse herpes labial. Los principales agentes etiológicos son el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*.
- Neumonía atípica: relacionada con virus y bacterias intracelulares (*Mycoplasma* y *Chlamydia*). Caracterizada por un comienzo gradual, sin fiebre o febrícula, tos seca, cefalea, mialgias y artralgias.¹⁰

En menores de 3 meses el tratamiento siempre será hospitalario. En niños con neumonía grave o con criterio de ingreso hospitalario se suele administrar el tratamiento antibiótico por vía parenteral, sustituyéndose por su equivalente oral cuando el paciente se encuentre afebril y tolere el medicamento, con ausencia de clínica de por lo menos 3 días. ^{10, 11, 12, 13, 14}

	PRINCIPALES AGENTES ETIOLÓGICOS	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
NEUMONÍA BACTERIANA	<ul style="list-style-type: none"> - Streptococcus pneumoniae - Haemophilus influenzae tipo b (Hib) 	ANTIBIOTERAPIA
NEUMONÍA VÍRICA	<ul style="list-style-type: none"> - Virus sincitial 	<p>El tratamiento consiste en hidratación y oxigenación hasta que se complete el ciclo de la enfermedad.</p> <p>Manejo de sintomatología.</p> <p>Uso de broncodilatadores adrenérgicos (Salbutamol)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - Influenza A-B 	<p>ANTIVIRALES:</p> <p>Amadantina (Influenza A)</p> <p>Rimantadina (Influenza A)</p> <p>Zanamivir (>12 años)</p> <p>Oseltamivir (>18 años)</p>
NEUMONÍA FÚNGICA	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumocystis jiroveci 	<p>Cotrimoxazol</p> <p>(Trimetoprim-sulfametoxazol)</p>

Tabla 1. Principales agentes etiológicos en Neumonía.^{10, 11, 12, 13, 14}

EDAD	AGENTE ETIOLÓGICO MÁS FRECUENTE	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	DOSIS
0 a 3 meses	Virus (<i>VSR</i>)	HIDRATACIÓN OXIGENOTERAPIA	
	Bacteriano: <i>S. pneumoniae</i>	HOSPITALARIO: Ampicilina IV	100-400 mg/kg/día
3 meses a 5 años	Vacunados (<i>H. influenzae</i>): <i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina VO	80-100 mg/kg/día c/8 hrs x 7 a 10 días
	No vacunados (<i>H. influenzae</i>): <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina/clavulánico VO	80-100 mg/kg/día / máx. 10 mg/kg/día c/8 hrs x 7 a 10 días
>5 años	N. típica: <i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilina VO	80-100 mg/kg/día c/8 hrs x 7 a 10 días
	N. atípica: <i>M. Pneumoniae</i>	Claritromicina	15 mg/kg/día c/12 hrs x 7 días
	<i>C. neumoniae</i>	Eritromicina	40 mg/kg/día c/6hrs

Tabla 2. Tratamiento empírico de la Neumonía según grupo etáreo^{10, 11, 12, 13, 14}

4. TUBERCULOSIS

La tuberculosis pulmonar (TB) es una enfermedad infectocontagiosa que tiene como agente causal al *Mycobacterium tuberculosis*, conocido también como Bacilo de Koch, que puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano principalmente los pulmones. El mecanismo de transmisión es aérea, a través de la tos, estornudo o esputo.

Los síntomas de la TB son: tos con flema persistente por más de dos semanas, fiebre, sudoración nocturna, hemoptisis, pérdida de peso, dolor torácico, debilidad y cansancio constante.

El diagnóstico de la enfermedad es a través de diversos exámenes:

- Baciloscopía directa o examen de esputo: consiste en el análisis de una muestra de esputo, con el fin de identificar la presencia de bacilos mediante el microscopio.
- Cultivo de micobacterias: es una prueba más sensible que la baciloscopía en donde se realiza el cultivo del esputo. Se indica en caso de sospecha de TB cuando la baciloscopía es negativa y la radiografía de tórax anormal o para control de tratamiento.
- Radiografía de tórax: en pacientes que presentes sintomatología, con el fin de ayudar al diagnóstico y observar la extensión, evolución y secuelas de la enfermedad.
- Prueba cutánea de la tuberculina o PPD: o método de Mantoux, consiste en aplicar debajo de la piel del brazo una sustancia inofensiva llamada "tuberculina", un derivado proteico purificado del cultivo del *Mycobacterium tuberculosis* y dos o tres días más tarde de la aplicación el personal de salud deberá evaluar los resultados.

La tuberculosis es prevenible y curable. El tratamiento farmacológico se basa en la administración de medicamentos antituberculosos por 06 meses generalmente y de forma

regular, estando dividida en dos fases: La primera fase incluye la administración de la tetrada HRZE diariamente por un período de 02 meses, mientras que en la segunda fase se administra la asociación HR tres veces por semana durante 04 meses. ¹⁵

CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS	
GRUPO	MEDICAMENTOS
GRUPO 1: Agentes de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z), rifabutina (Rfb), estreptomicina (S)
GRUPO 2: Agentes inyectables de segunda línea	Kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm)
GRUPO 3: Fluoroquinolonas	Levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx)
GRUPO 4: Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales	Etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido para-aminosalicílico (PAS)
GRUPO 5: Agentes con evidencia limitada	Clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulánico (Amx/Clv), meropenem (Mpm), imipenem/cilastatina (Ipm/Cln), dosis altas de isoniacida, claritromicina (Clr), tioridazina (Tio)

Tabla 3. Clasificación de medicamento antituberculosis.

Tomado de: Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis. Lima; 2013.

Medicamentos	PRIMERA FASE (2 MESES) DIARIA		SEGUNDA FASE (4 MESES) TRES VECES POR SEMANA	
	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima diaria	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima por toma
	Isoniacida (H)	5 (4-6)	300 mg	10 (8-12)
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600 mg	10 (8-12)	600 mg
Pirazinamida (Z)	25 (20-30)	2000 mg		
Etambutol (E)	20 (15-25)	1600 mg		

Tabla 4. DOSIS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS DE PRIMERA LÍNEA: Para personas de 15 años a más.

Tomado de: Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis. Lima; 2013.

Medicamentos	PRIMERA FASE (2 MESES) DIARIA		SEGUNDA FASE (4 MESES) TRES VECES POR SEMANA	
	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima diaria	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima por toma
	Isoniacida (H)	10 (10-15)	300 mg	10 (10-20)
Rifampicina (R)	15 (10-20)	600 mg	15 (10-20)	600 mg
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	1500 mg		
Etambutol (E)	20 (15-25)	1200 mg		

Tabla 5. DOSIS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS DE PRIMERA LÍNEA: Para menores de 15 años.

Tomado de: Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis. Lima; 2013.

III. FÁRMACOS USADOS EN EL APARATO RESPIRATORIO

1. BRONCODILADORES

1.1 AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS

Los agonistas β_2 adrenérgicos son fármacos que estimulan la actividad de la adenilciclasa, enzima que favorece la síntesis de AMPc y que desbloquea los canales de calcio produciendo la relajación del músculo liso bronquial (broncodilatación). Además de esto, también inhiben la liberación de mediadores de la inflamación (FNT e histamina) sin disminuir la hiperreactividad bronquial e incrementan la actividad mucociliar y favorecen la excreción de mucus.

Son también llamados simpaticomiméticos porque actúan de forma similar a los estimuladores de las fibras adrenérgicas postganglionares. Se pueden clasificar según la duración de su acción en:

- Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA): como el Salbutamol y la Terbutalina usados para el alivio de los síntomas del asma, como profiláctico en pacientes con asma inducida por ejercicio y en pacientes con EPOC con sintomatología leve con el fin de disminuir la broncoconstricción y aumentar la tolerancia al esfuerzo. Son fármacos hidrófilos y permanecen en la fase acuosa que rodea la membrana epitelial lo que permite su rápida difusión al receptor β adrenérgico, pero permaneciendo poco tiempo en la membrana. Es debido a esto, la rápida acción inicial y el poco tiempo de duración del fármaco. Administrados

como inhaladores, actúan dentro de los 3- 5 minutos con su efecto máximo a los 30 minutos y perdurando por 4-6 horas.

Las formas de presentación son en inhalador presurizado, polvo seco y soluciones para nebulizaciones. Los efectos secundarios están relacionados al uso prolongado, lo que causa pérdida de la especificidad y por ende agravamiento de los síntomas. Dentro de estos están: temblor, taquicardia, hipopotasemia, cefalea y disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

Dosis:

Salbutamol: 100-200 mg cada 6 a 8 horas

Terbutalina: 0.5 mg cada 6 horas

- Agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga (LABA): como el Salmeterol y el Formoterol. Mejoran el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mediadores por parte de los basófilos. Son lipofílicos que permite su difusión lenta por la bicapa lipídica de la membrana celular. Es debido a esto, que poseen un inicio de acción lento y duración más prolongada. El Salmeterol posee un inicio de acción a los 10-20 min mientras que el Formoterol, al ser moderadamente lipofílico, actúa a los 3-5 min al igual que el Salbutamol. Tanto el Salmeterol como el Formoterol mantienen su efecto por 12 horas. No Son usados como monoterapia debido a que aumenta el riesgo a muerte por asma, por lo que su uso es mediante la asociación a corticoides inhalados. Los efectos secundarios al igual que los de corta duración son: temblor, taquicardia, cefalea, hipopotasemia, etc.^{2, 5, 7, 8, 16, 17}

Dosis:

Salmeterol: 42 mg dos veces al día

Formoterol: 4,5 mg a 9 mg una o dos veces por día

1.2 METILXANTINAS

Existen 3 tipos de metilxantinas de uso humano: la cafeína, la teobromina y la teofilina. Siendo la teofilina junto con la aminofilina (combinación de teofilina con etilenodiamina), las de uso clínico en enfermedades pulmonares. Poseen una acción broncodilatadora y una leve actividad antiinflamatoria.

La teofilina estimula directamente el centro respiratorio, relajando el músculo liso bronquial y de los vasos sanguíneos pulmonares. Todas las xantinas estimulan el SNC y el sistema cardiovascular, además de una acción diurética débil.

Se han propuesto tres mecanismos de acción:

- a) Inhibición de la fosfodiesterasa, enzima que degrada el AMP cíclico, por lo que la concentración de esta última aumenta produciendo broncodilatación, estimulación cardíaca y vasodilatación. Este efecto sin embargo, sólo se produce cuando se excede las concentraciones terapéuticas.
- b) Bloqueo de los receptores de adenosina, la cual actúa como mediador local en el Sistema nervioso central y cardiovascular además de otros órganos; contrae la musculatura lisa, dilata los vasos sanguíneos cerebrales, inhibe la secreción gástrica, etc.
- c) Disminución del calcio intracelular.

La administración puede ser vía oral y rectal. En el caso de la aminofilina, la etilenodiamina aumenta la solubilidad permitiendo sea administrada también por vía intravenosa.

La teofilina se metaboliza en el hígado y un 90% se excreta vía renal, de los cuales alrededor de un 10% se excreta sin metabolizar. Asimismo, atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

La concentración sérica terapéutica es entre 10mg y 20mg/ml. Posee una estrecha ventana entre la dosis terapéutica y la toxicidad por lo que es recomendable monitorizar su concentración plasmática. La dosis empleada por vía oral es de 50 a 200 mg cada 6 horas.

La toxicidad implica una gama de efectos adversos debido a la estimulación del sistema nervioso central, cardiovascular y de la secreción gástrica, entre ellos insomnio, cefalea, taquicardia, náuseas y vómitos. Cuando la dosis supera 35mg/ml hay riesgo de presentar arritmias graves, hemorragia gastrointestinal y convulsiones. Reacciones alérgicas a la etilenodiamina, al administrarse la aminofilina, lleva a problemas adicionales como urticaria y dermatitis. La rápida administración intravenosa puede ocasionar síncope y hasta incluso la muerte como consecuencia de trastornos severos en el ritmo cardiaco.

Interactúa con otros fármacos como la cimetidina, eritromicina, clindamicina, lincomicina y troleandomicina, los que pueden aumentar el nivel sérico de teofilina; La administración junto con betabloqueantes puede ocasionar la inhibición de los efectos terapéuticos en ambos casos. Asimismo, el uso simultáneo con carbonato de litio aumenta la excreción renal del litio.

En la actualidad se sugiere su uso como fármaco alternativo en los casos de mayor gravedad (ASMA Y EPOC), donde no se pueda controlar mediante otros agentes.^{2, 5, 7, 9, 16}

1.3 AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Son fármacos de acción broncodilatadora debido al bloqueo de los receptores muscarínicos M₃ que median la broncoconstricción y están localizados en el músculo liso bronquial. Asimismo, disminuyen la secreción de mucus e incrementan la actividad mucociliar.

Pueden ser clasificados según el tiempo que dure su acción en:

- Anticolinérgicos de acción corta (SAMA): el único disponible es el Bromuro de Ipratropio, que es un derivado de la atropina. La vía de administración es inhalatoria, por lo que su absorción sistémica es mínima. La poca cantidad absorbida se metaboliza a nivel hepático y la excreción se da por vía fecal 90% de forma inalterada. Su inicio de acción ocurre entre los 5-15 minutos con una duración de entre 4-6 horas. Poseen una menor eficacia que los SABA y un efecto sinérgico con los β_2 adrenérgicos. Indicados en casos de EPOC y en pacientes con asma que no toleren los SABA o en combinación con éstos en casos severos de asma.

Dosis:

Bromuro de Ipratropio: 18-40 mg o 1 a 2 inhalaciones tres a cuatro veces por día

- Anticolinérgicos de acción larga (LAMA): como el Tiotropio, antimuscarínico específico. Se administra en forma de polvo seco para inhalación, teniendo un inicio de acción alrededor de los 5 minutos y una duración de 24 horas. Su excreción es básicamente vía fecal. Indicado como fármaco de mantenimiento en pacientes con EPOC.

Dosis:

Bromuro de Tiotropio: 18 mg o 2 inhalaciones por día

Entre los efectos colaterales de los anticolinérgicos están: xerostomía, cefaleas, irritación de garganta, dificultad para orinar y retención urinaria.^{2, 5, 7, 9, 16, 17}

2. ESTABILIZADORES DE LOS MASTOCITOS (Cromoglicato de Sodio)

El Cromoglicato de sodio es un antiinflamatorio que inhibe la liberación de histamina, leucotrienos y otros mediadores químicos de la inflamación en el mastocito, los cuales producen reacciones de hipersensibilidad, al interferirse el transporte de calcio a través de la membrana del mastocito. Su vía de administración es inhalatoria en forma de polvo seco o solución para nebulizadores. Su absorción a nivel del tracto gastrointestinal es escasa (alrededor de 1% de la dosis oral). Posee una vida media de alrededor de 80 minutos y se elimina por vía biliar y renal en forma inalterada; sólo un 8 a 10% de la dosis penetra en los pulmones. Está indicado es en la prevención de síntomas, como profilaxis del asma bronquial, profilaxis del broncoespasmo producido por alérgenos o inducido por el

ejercicio. La solución nasal está indicada para la profilaxis y tratamiento de las rinitis alérgicas y la solución oftálmica en casos de conjuntivitis alérgica.

Las reacciones adversas son infrecuentes debido a la mínima absorción sistémica.

Puede presentarse broncoespasmo, irritación de garganta y tos. Raramente puede observarse cefaleas, artralgias y erupciones cutáneas.^{2, 5, 7, 9}

Dosis:

Aerosol: 1 a 2 puff cuatro veces por día

Polvo seco: una cápsula (20 mg) cada 6-8 horas

3. CORTICOIDES

Los medicamentos corticoides o corticosteroides son fármacos que imitan la acción de los esteroides (corticoides endógenos) producidos por las glándulas suprarrenales. A nivel de la corteza suprarrenal se sintetizan dos tipos de corticosteroides: los mineralocorticoides y los glucocorticoides.

Los mineralocorticoides afectan el balance de agua y electrolitos, mientras que los glucocorticoides poseen acción antiinflamatoria y participan en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas.²

Los principales glucocorticoides producidos en el ser humano son: cortisol, cortisona y corticosterona; siendo el cortisol el de mayor importancia.

El mecanismo de acción de los corticoides es a nivel celular, interactuando con receptores citoplasmáticos y penetrando en el núcleo de la célula para unirse al ADN, estimulando así la transcripción del ARN y la síntesis de enzimas específicas como la lipocortina, proteína inhibidora de la fosfatasa A2. Como resultado, se produce la disminución del ácido araquidónico, precursor de prostaglandinas y

leucotrienos, lo que conlleva a la disminución de la síntesis y liberación de dichos mediadores y por ende, de la inflamación.⁵

- CORTICOIDES SISTÉMICOS: La administración por vía oral o intravenosa de corticoides involucra un mayor potencial de efectos sistémicos. Es debido a eso, que está indicada en casos de asma severa crónica cuando los síntomas no pudieron ser controlados mediante corticoides inhalatorios o broncodilatores; y cuando se observa un rápido deterioro. Los corticoides sistémicos más comunes son la prednisona y la prednisolona. La prednisona se activa en el organismo, al metabolizarse en el hígado convirtiéndose en prednisolona. Se distribuyen rápidamente en riñones, intestinos, piel, hígado y músculos; atraviesan la placenta y se excretan por vía renal y en la leche materna.

Dosis:

Prednisona y Prednisolona: 5-60 mg/día

- CORTICOIDES INHALADOS: Poseen una gran actividad inflamatoria local, reduciendo la inflamación de la mucosa de las vías aéreas, con pocos efectos sistémicos producto de su rápida inactivación en el hígado.¹⁷ Los más usados son la beclometasona, budesonide y la fluticasona, las cuales presentan propiedades similares. La ciclesonida fue incluida más tarde y es un fármaco que se activa a nivel pulmonar. Están indicados como tratamiento de elección de mantenimiento del asma, en la fase tardía de la EPOC o en casos de exacerbaciones frecuentes pudiendo ser asociado a un β_2 agonista de acción larga. Los efectos adversos más frecuentes son la candidiasis oral, tos irritativa

y disfonía; pudiéndose disminuir mediante enjuagues bucales después de cada inhalación y el uso de cámaras espaciadoras para reducir el impacto orofaríngeo.¹⁶

Dosis:

Beclometasona: 1-2 inh. 3 a 4 veces por día

Budesonida: 1-2 inh. Por día

Fluticasona: 2 inh. 2 veces por día

Ciclesonida: 160-640 mcg 1-2 veces por día

El uso de corticoides sistémicos así como también el uso prolongado o en dosis altas de corticoides inhalados están asociados a una gran variedad de reacciones adversas, que incluyen: supresión del eje hipotálamo-suprarrenal, osteoporosis, adelgazamiento de la piel, obesidad, cataratas, glaucoma, debilidad muscular y retraso de crecimiento en niños. También puede haber un mayor riesgo a infecciones del tracto respiratorio como neumonía.^{2, 16}

4. MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos se forman a partir del metabolismo del ácido araquidónico, producen constricción de la musculatura lisa y favorecen producción de mucus y edema al aumentar la permeabilidad vascular.⁵

Dentro de los fármacos modificadores de los leucotrienos están:

- Antagonistas de los receptores cisteinil-leucotrieno (CysLT1) : Montelukast y Zafirlukast

- Inhibidores de la 5-lipooxigenasa: Zileuton

Son de administración oral y poseen acción antiinflamatoria con un mínimo efecto broncodilatador. Mejoran la tos, la función pulmonar y disminuyen las exacerbaciones. Son menos efectivos que los broncodilatadores como el salbutamol, y que los glucocorticoides inhalados (GCI) en dosis bajas. Cuando se asocian con GCI aumentan su potencia antiinflamatoria, sin embargo, son de menor eficacia que la asociación de GCI con LABA. Son útiles en casos de asma inducida por ejercicio y por ácido acetilsalicílico donde los leucotrienos juegan un rol central.^{2,16}

El montelukast es administrado una vez por día mientras que el zafirlukast dos veces al día. Ambos son bien tolerados, las únicas reacciones adversas observadas en pacientes adultos y niños han sido cefalea y dolor abdominal.²

Dosis:

Montelukast: 10 mg una vez por día

Zafirlukast: 20 mg dos veces por día

Zileuton: 600 mg cuatro veces por día

5. ANTI IgE (Omalizumab)

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-inmunoglobulina E. Actúa enlazándose e inactivando la IgE, evitando la liberación de mediadores de mastocitos y basófilos. Está indicado en pacientes con asma severa persistente con altos niveles de IgE, cuyos síntomas no son controlados por otros tratamientos. Su

uso disminuye los síntomas, mejora la calidad de vida y reduce la necesidad de GCI. Se administra de forma subcutánea, siendo una opción no muy económica.²

Los efectos secundarios son poco frecuentes y por lo general, locales como urticaria y anafilaxia (1x 1000).¹⁶

6. PRINCIPALES ANTIBIÓTICOS EN NEUMONÍA

6.1 AMPICILINA

Es un antibiótico betalactámico con acción bactericida de amplio espectro. Posee un efecto inhibitor de la síntesis de la pared celular y la reparación de esta, lo que genera la destrucción de la pared y la consiguiente lisis celular.

Su absorción es por vía oral (35-50%), se metaboliza en el hígado entre un 12 a 50 % y se excreta por vía renal.

Indicado en casos de neumonía por *Haemophilus influenzae* y por *Proteus mirabilis*, meningitis meningocócica, gonorrea, fiebre paratifoidea, faringitis bacteriana, septicemia bacteriana, infecciones de piel y tejidos blandos producidas por enterococos, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Shigella*, *Salmonella typhi* y otras especies de *Salmonella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Neumococcus* sensibles a la penicilina G.

Dosis:

Adultos: 250 - 500 mg cada 6 horas VO

250 - 500 mg cada 6 horas IM o IV

DOSIS MÁXIMA: 300 mg/kg o 16 g/día

Lactantes y niños de hasta 20 kg: 12,5- 25 mg/kg cada 6 horas VO

50-100 mg cada 8 horas IM o IV

Niños con 20 kg o más: dosis adultos

Entre los efectos adversos que se puede observar están: cansancio o debilidad no habitual, urticaria, diarrea leve, náuseas o vómitos. Puede haber reacciones de hipersensibilidad por ser un derivado de la penicilina, observándose efectos de mayor gravedad como disnea, disfagia u obstrucción bronquial. Uso simultáneo con alopurinol aumenta riesgo a erupciones cutáneas, no indicar con antibióticos bacteriostáticos por antagonismo. Contraindicado en pacientes con alergia a penicilinas y mononucleosis infecciosa.¹⁸

6.2 AMOXICILINA

Antibiótico betalactámico de acción bactericida de amplio espectro. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Su absorción oral es de 75-90%, se distribuye por la mayoría de líquidos corporales y los huesos, se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal en un 68% de forma inalterada. Indicada en Infecciones causadas por cepas sensibles como: infecciones respiratorias altas (amigdalitis, otitis media, sinusitis); infecciones respiratorias bajas (bronquitis aguda y crónica, neumonías bacterianas); infecciones del tracto genito-urinario sin complicaciones urológicas (cistitis y uretritis); infecciones de la piel y tejidos blandos; infecciones odontoestomatológicas.

Dosis:

Adultos: 250-500 mg cada 8 horas

DOSIS MÁXIMA: 4,5 g/día

Lactantes de hasta 6 kg: 25-50 mg cada 8 horas

Lactantes de 6-8 kg: 50-100 mg cada 8 horas

Lactantes y niños de 8-20 kg: 50-100 mg cada 8 horas

Niños de 20 kg o más: dosis de adulto

Los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, erupciones cutáneas o diarreas leves. Precaución en paciente con hipersensibilidad a la penicilina. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades pudiendo haber un riesgo de sensibilización. Al igual que la ampicilina el uso simultáneo con alopurinol aumenta el riesgo a erupciones cutáneas y el uso con fármacos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfamidas o tetraciclinas) pueden interferir con los efectos bactericidas. Disminuye el efecto de los anticonceptivos que contienen estrógenos. Contraindicada en antecedentes de hipersensibilidad a betalactámicos, en casos de mononucleosis infecciosa o disfunción renal. Se debe tener precaución con pacientes con antecedentes de alergia general como asma o urticaria ya que son más susceptibles a reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas.¹⁹

6.3 ERITROMICINA

Antibiótico macrólido bacteriostático, aunque puede ser bactericida en altas concentraciones o frente a organismos altamente sensibles. Inhibe la síntesis de

proteínas al unirse a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos. Se absorbe por vía oral en el tracto gastrointestinal con facilidad y se metaboliza rápidamente en el hígado en forma parcial a metabolitos inactivos, en pacientes con enfermedad hepática grave puede acumularse. La máxima concentración plasmática se da en 1 a 4 horas, se distribuye en la mayoría de tejidos con excepción de cerebro y LCR. Se excreta en principalmente por vía hepática (bilis) y por vía renal sólo de 2 a 5%. Indicada en neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, gonorrea por *Neisseria gonorrhoeae*, faringitis bacteriana por *Streptococcus epidermidis*, fiebre reumática, infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *S. epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, endocarditis bacteriana en pacientes con alergia a la penicilina, infecciones por *Chlamydia trachomatis* como conjuntivitis del recién nacido y neumonía de la infancia.

Dosis usual:

Adultos: 250 mg cada 6 horas

Niños: 15-50 mg/kg/día cada 12 horas

Las reacciones adversas más frecuentes son a nivel gastrointestinal como cólico o malestar abdominal. De menor frecuencia son: náuseas, vómitos y diarreas en dosis orales habituales. En paciente con que reciben altas dosis de teofilina, la eritromicina puede aumentar las concentraciones de teofilina incrementando el riesgo de toxicidad. La administración junto con anticoagulantes orales y warfarina puede aumentar el tiempo de protrombina. Eleva los niveles plasmáticos de la carbamazepina, digoxina y ciclosporina. Contraindicado en casos de hipersensibilidad a macrólidos y en pacientes con antecedente de ictericia.²⁰

7. ANTITUSÍGENOS

La tos es un reflejo producto de la contracción sinérgica de los músculos espiratorios torácicos y abdominales, con el fin de expulsar secreciones o cuerpos extraños de las vías respiratorias; siendo por ende, un mecanismo de defensa. Desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la vía aérea permeable, en la defensa inmunitaria y en la preservación del intercambio gaseoso. Se convertirá en un problema de salud al aumentar su frecuencia y severidad.²¹

La tos puede clasificarse según la presencia o no de secreciones en: tos húmeda o productiva y tos seca o no productiva. El uso de antitusígenos estará limitado únicamente a la tos seca.

El mecanismo de la tos puede iniciarse de manera voluntaria o como acto reflejo. En el primer caso, se origina directamente en la corteza cerebral, mientras que en la segunda, intervienen ramas nerviosas aferentes y eferentes.

Los estímulos aferentes se transportan por los nervios trigémino, glossofaríngeo, laríngeo superior y principalmente el nervio vago. Estas aferencias se integran a nivel del bulbo raquídeo (centro nervioso de la tos). La rama eferente comprende el nervio laríngeo recurrente, que produce el cierre de la glotis; y los nervios espinales, encargados de la contracción de la musculatura torácica y abdominal.

De esta manera, se producen tres fases consecutivas:

- a) Inspiración profunda
- b) Aumento de la presión intratorácica (contracción de músculos espiratorios contra glotis cerrada y relajación diafragmática)
- c) Expulsión dinámica con glotis abierta y flujo espiratorio alto.

Los antitusígenos pueden clasificarse en dos tipos: centrales (actúan deprimiendo el centro de la tos) y periféricos (actúan fuera del SNC). Los de acción periférica también poseen actividad anestésica local o analgésica al igual que los expectorantes. Los de acción central incluyen dos tipos de antitusígenos: los opiáceos (codeína, dextrometorfano, noscapina, etc.) y los no opiáceos (levodroprocina, cloperastina, difenhidramina, bromuro de ipratropio, etc.)^{7, 21}

7.1 CODEÍNA

La codeína (metilmorfina) es un derivado opioide con efecto antitusígeno central, un moderado efecto analgésico y sedante, además de antidiarreico. Se absorbe en el tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas se producen en aproximadamente una hora, con una vida media plasmática de entre 2 a 4 horas. Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente en orina, en su mayor parte como metabolitos inactivos. Alrededor de un 10% se convierte en morfina, principal responsable del efecto analgésico. Atraviesa la barrera placentaria.

Dosis usual antitusígena:

Adultos: 10-20 mg cada 4-6 horas

DOSIS MÁXIMA: 120 mg/día

Niños: Entre 6 y 12 años: se recomienda la mitad de la dosis de adultos

Entre 2 a 6 años: 0,25 mg/kg cada 6 horas

Menores de 2 años: no se recomienda su uso.

Los efectos secundarios más frecuentes son: mareos, sedación, náuseas y vómitos. En dosis elevadas puede producir depresión respiratoria, hipotensión, miosis o convulsiones. El tratamiento puede realizarse mediante antagonistas de receptores opioides como la naloxona.

Está contraindicada en paciente con insuficiencia hepática e insuficiencia respiratoria. No debe administrarse durante el embarazo puesto que, atraviesa la placenta y por riesgo a producir el síndrome de abstinencia neonatal. Puede producir depresión respiratoria neonatal y prolongar el parto en dosis elevadas.⁵

7, 21, 22

7.2 DEXTROMETORFANO

Es un análogo de la codeína (dextroisómero metilado del levorfanol). Actúa suprimiendo el reflejo tusígeno actuando directamente sobre el centro tusígeno. Posee una eficacia antitusiva similar a la codeína al ser administrado por vía oral y carece de acción analgésica. Se absorbe a nivel gastrointestinal y se metaboliza en el hígado. Sus efectos se manifiestan a los 15-30 minutos y se mantienen por 6 horas. Su excreción es principalmente por vía renal.

Dosis por vía oral:

Adultos: 10 a 20 mg cada 4 horas / 30 mg cada 6-8 horas

DOSIS MÁXIMA: 120 mg/día

Niños: Hasta 2 años: no se recomienda su uso

Entre 2 a 6 años: 2,5 mg a 5 mg cada 4 horas / 7,5 mg cada 6-8 horas

DOSIS MÁXIMA: 30 mg/día

Entre 6 a 12 años: 5 mg a 10 mg cada 4 horas / 15 mg cada 6-8 horas

DOSIS MÁXIMA: 60 mg/día

En dosis muy altas puede producirse depresión respiratoria. Otros efectos adversos de rara incidencia son: mareos, somnolencia, náuseas o vómitos y trastornos gastrointestinales.

Contraindicada en insuficiencia hepática y respiratoria al igual que la codeína y debe usarse con precaución en paciente con EPOC o crisis de asma.

El uso simultáneo con medicamentos depresores del SNC puede aumentar el efecto depresor.^{5, 7, 21, 22}

7.3 NOSCAPINA

La noscapina o narcotina es un alcaloide derivado del opio que carece de actividad opioide. Actúa directamente sobre el centro respiratorio y ejerce acción supresora sobre el reflejo central de la tos a nivel central. En dosis terapéuticas tiene una acción sedante central moderada y no provoca hábito. Se absorbe bien y puede ser administrada por vía bucal y rectal. Se metaboliza casi en su totalidad y se excreta por vía renal en forma inactiva. Está indicada en el tratamiento sintomático de tos no productiva y en el control de la tos en pacientes asmáticos y con enfisema, debido a que, posee propiedades broncodilatadoras, no reduce la actividad ciliar ni produce sequedad en el tracto respiratorio.

Dosis:

Hasta 8 meses: 10 mg por día VR

De 9 a 18 meses: 15 mg por día VR

Niños: 2-6 años: 15 mg cada 8-12 horas VR

9 mg cada 5-6 horas VO

6-12 años: 15 mg cada 5 horas VR

18 mg cada 5-6 horas VO

Adultos: 36 mg cada 5-6 horas VO

Los efectos adversos incluyen somnolencia, cefalea, náuseas, rinitis alérgica, conjuntivitis, exantema y urticaria. No debe ser administrada en mujeres gestantes y en período de lactancia.

La administración simultánea con sedantes del sistema nervioso central puede potenciar la sedación y somnolencia.^{7, 21, 22}

7.4 ANTITUSÍGENOS NO OPIODES

Poseen un efecto supresor de la tos aunque su eficacia clínica está poco de establecida.

Existen una gran variedad de antitusígenos no opioides, entre ellos:

- CLOPERASTINA: acción central y actividad antihistamínica. Su efecto aparece entre los 20 a 30 minutos luego de su administración y permanece por 3 a 4 horas. Dosis vía oral en adultos y niños mayores de 12 años: 10 a 20 mg 3 veces al día; en niños entre 12 y 6 años: 5mg 3 veces al día; y en menores de 6 años se utilizan dosis proporcionalmente menores. Los principales efectos adversos incluyen xerostomía,

somnolencia leve, sedación, epigastralgias o aumento de viscosidad de las secreciones bronquiales; las cuales desaparecen al reducir la dosis. Contraindicada en el primer tercio del embarazo y en la lactancia. No debe ser administrada simultáneamente con drogas tipo IMAO y debe usarse con precaución junto con alcohol, sedantes, hipnóticos y otros depresores por riesgo a potenciar sus efectos.

- LEVODROPROCINA: acción periférica, reduciendo la estimulación aferente del nervio vago. Posee acción antitusígena, antialérgica y espasmolítica. Se administra por vía oral en dosis: 60 mg cada 8 horas (adultos) y 3 mg/kg/día (niños). Contraindicado en periodo de gestación y lactancia. Las reacciones adversas afectan principalmente al sistema gastrointestinal (náuseas, pirosis, dispepsia y diarrea); aunque también puede provocar leve alteración del SNC pudiendo observarse astenia, somnolencia, cefalea y vértigo.

-DIFENHIDRAMINA: Presenta acción antihistamínica y un efecto antitusígeno relacionado al parecer, con su efecto depresor central. Produce xerostomía y espesamiento de moco por su actividad anticolinérgica.

-BROMURO DE IPRATROPIO: usado como broncodilatador inhalatorio. Su acción antitusígena puede derivar de la inhibición de la broncoconstricción, que dispara el acto reflejo de la tos.^{7, 21, 22}

8. EXPECTORANTES Y MUCOLÍTICOS

El moco posee una función protectora de la mucosa laríngea y traqueobronquial de agresiones biológicas, físicas o químicas. Es segregado por las células caliciformes de la mucosa y por las células mucosas de las glándulas submucosas. Tanto la actividad ciliar como la tos garantizan el drenaje mucoso.

El objetivo de los expectorantes y mucolíticos es el de facilitar la expulsión de la secreción, al aumentar la secreción de moco e incrementar su volumen hídrico.

En algunas enfermedades respiratorias como la EPOC y el asma bronquial, se produce una hipersecreción crónica de moco, que pueden incrementar la frecuencia, duración y severidad de las infecciones respiratorias. Esta hipersecreción puede ser producto de una hipertrofia de las glándulas submucosas o una hiperplasia de células caliciformes.

Los expectorantes (mucocinéticos) estimulan los mecanismos de eliminación ya sea incrementando la secreción bronquial o reduciendo su viscosidad, facilitando su expulsión mediante la tos; mientras que los mucolíticos son fármacos que disminuyen la viscosidad de las secreciones destruyendo las estructuras físicoquímicas de la secreción bronquial anormal favoreciendo su eliminación.

8.1 ACETILCISTEÍNA

Posee acción mucolítica al romper los puentes de mucoproteínas que otorgan viscosidad al moco. Utilizado en procesos que cursan con hipersecreción de moco como laringitis, traqueítis, bronquitis; también está indicada en procesos de EPOC, fibrosis quística y como antídoto en sobredosis de paracetamol.

Dosis:

Adultos y niños mayores de 7 años: 200 mg cada 8 horas / 600 mg cada 24 horas

Niños de 2 a 7 años: se usa la mitad de la dosis de adultos

Menores de 2 años: 200 mg cada 24 horas / 100 mg cada 12 horas.

Nebulizaciones: en solución al 10% (2 a 20 ml) o al 20% (1 a 10 ml) de 3 a 6 veces al día.

Ocasionalmente se puede observar efectos secundarios como estomatitis, náuseas, vómitos, fiebre, rinorrea, mareos o broncoconstricción. En pacientes con asma puede inducir broncoespasmo por el efecto irritativo local.^{2, 21}

8.2 CARBOCISTEÍNA

Es un mucolítico y expectorante derivado del aminoácido cisteína. Induce la fluidez del moco mediante la desorganización de la red de fibrillas de mucina, facilitando la expectoración. Indicado en bronquitis aguda y crónica, bronquiectasias, complicaciones respiratorias en niños, asma bronquial, enfisema pulmonar, sinusitis, rinofaringitis y otitis.

Dosis:

Niños: De 1 a 5 años: 100-150 mg/día cada 8-12 horas

De 6-12 años: 300 mg/día cada 8 horas

Niños mayores de 12 años y adultos: 750-1500 mg/día cada 8 horas

Las reacciones adversas incluyen náuseas, diarrea, cefalea, dispepsia, erupción cutánea, vértigo, insomnio, palpitaciones e hipoglucemia.

Debe usarse con precaución en pacientes con asma bronquial, insuficiencia respiratoria y antecedente de úlcera gástrica o duodenal. En niños menores de 1

año la seguridad y efectividad no han sido establecidas. No debe ser asociada con antitusígenos opioides y anticolinérgicos.^{2, 7, 21}

8.3 AMBROXOL

Es un mucolítico indicado en distintas enfermedades del tracto respiratorio que cursen con aumento de viscosidad de las secreciones bronquiales. El ambroxol disminuye la viscosidad del moco, favoreciendo su expectoración. Se le asocia propiedades antiinflamatorias y antioxidantes por lo que podría tener utilidad en casos de otitis media secretora. Posee un efecto sinérgico con algunos antibióticos como amoxicilina, eritromicina y cefuroxima; favoreciendo el aumento de la concentración del antibiótico en el esputo y tejido broncopulmonar.

Dosis:

Adultos: 30 mg cada 12 horas

Niños: Mayores de 2 años: 1,2 mg/kg/día cada 8-12 horas

Menores de 2 años: 1,66 mg/kg/día cada 8-12 horas

Contraindicado en el primer trimestre del embarazo. Los efectos adversos incluyen principalmente trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y pirosis.^{7, 21}

9. ANTITUBERCULOSIS

Entre los medicamentos de primera línea usados en el tratamiento de la Tuberculosis están:

- Isoniazida (H)

- Rifampicina (R)
- Pirazinamida (Z)
- Etambutol (E)
- Estreptomina (S)

9.1 ISONIAZIDA (H)

Fármaco antituberculoso bactericida sintético, de acción contra las micobacterias. Su mecanismo de acción no ha sido precisado con exactitud pero se cree que actúa mediante la inhibición de la síntesis del ácido micólico y ruptura de la pared celular de la micobacteria.

Su vía de administración puede ser oral y parenteral, absorbiéndose con facilidad atravesando además la placenta. Se metaboliza a nivel hepático y su concentración máxima se consigue entre 1-2 horas de su administración. Se excreta vía renal y aparece en la leche materna.

Por lo general se administra una única dosis diaria y la duración del tratamiento puede ir entre los 6 meses a 2 años.

Entre las reacciones adversas de mayor frecuencia están: inestabilidad, torpeza, escozor, entumecimiento, dolor en manos y pies (neuritis periférica), ictericia (por hepatitis, con mayor riesgo en pacientes mayores de 35 años). Asimismo, puede observarse anorexia, náuseas, vómitos y raramente, trastornos en la visión (neuritis óptica).

Interacciones: La administración junto con corticoides puede aumentar el metabolismo hepático o la excreción de la isoniazida, disminuyendo las concentraciones plasmáticas. El consumo simultáneo o diario de alcohol puede

aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Aumenta el efecto anticoagulante de la cumarina e indandiona, y las concentraciones plasmáticas del diazepam y triazolam al inhibir su excreción. Asimismo, aumenta las concentraciones séricas de la fenitoína y disminuye las del ketoconazol.^{15, 23}

9.2 RIFAMPICINA (R)

Antibiótico bactericida de amplio espectro. Actúa inhibiendo la síntesis del ARN bacteriano al unirse a la subunidad beta del ARN polimerasa dependiente del ADN; evitando así la unión de la encima al ADN y bloqueando la iniciación de la transcripción del ARN. Su absorción es a nivel del tracto gastrointestinal, difundiéndose bien en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales incluyendo el LCR, donde las concentraciones aumentan en caso de meningitis. Atraviesa la placenta. Se metaboliza por vía hepática y se excreta en las heces, orina y en la leche materna.

Está indicada en pacientes con tuberculosis y en asociación con otros antituberculosos. En casos de meningitis, como profilaxis con el fin de eliminar la *Neisseria meningitidis* de la nasofaringe.

Dentro de las reacciones adversas se puede encontrar escalofríos, fiebre, mareos, náuseas, vómitos, cefaleas, dolor muscular y óseo, hematuria, hemorragias o hematomas no habituales, rash cutáneo, prurito, anorexia.^{15, 24}

9.3 PIRAZINAMIDA (Z)

Antibiótico con efecto bactericida sobre el *Mycobacterium tuberculosis*. Junto con la isoniazida, rifampicina, etambutol conforma la tetrada de antibióticos empleado para los esquemas de tratamiento abreviado de la tuberculosis

durante los 2 primeros meses. Se desconoce su mecanismo de acción pero se ha comprobado que reduce la captación de oxígeno por el bacilo, y de esta manera es afectado por las defensas del organismo. Su vía de administración es oral y se absorbe en el tracto digestivo. Posee una vida media de alrededor de 12 horas y teniendo una difusión lenta a través de la sangre y tejidos. Se excreta por la orina y es potencialmente hepatotóxico dependiendo de la dosis empleada.

Dentro de los efectos adversos están: náuseas, vómitos, anorexia, artralgia fiebre, prurito, diarrea, hiperuricemia que puede desencadenar una crisis gotosa, mareos, cefalea, insomnio, nerviosismo y temblor. En dosis elevadas se han reportado casos de ictericia hepatocelular o hepatitis fulminante. La dosis máxima diaria es de 1,5g/día.^{15, 25}

9.4 ETAMBUTOL (E)

Antituberculoso bacteriostático. Su mecanismo de acción se desconoce pero se cree que al difundirse en la bacteria suprime la multiplicación al interferir en la síntesis de ARN. Sólo es eficaz contra bacterias que se dividen activamente. Su absorción es rápida (75 a 80%) en el tracto gastrointestinal luego de haber sido administrada por vía oral. Se distribuye en la mayoría de los tejidos excepto en el LCR. Se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal (80% en 24 horas). Atraviesa la placenta y también es eliminada a través de la leche materna. Su administración debe ser en dosis diarias únicas y simultáneamente con otros antituberculosos, debido a que la resistencia bacteriana puede desarrollarse rápidamente. Los efectos adversos que se pueden observar son: escalofríos, dolor, artralgia, mareos, rash cutáneo, prurito y malestar gástrico.

Con menor frecuencia pero de mayor importancia es la neuritis óptica que se manifiesta mediante alguna pérdida de la visión (pérdida de la agudeza visual, estrechamiento del campo visual, pérdida de discriminación a los colores, etc.), siendo proporcional a la dosis y usualmente reversible.^{15, 26}

9.5 ESTREPTOMICINA (S)

Antibiótico aminoglucósido, bactericida de espectro pequeño. Posee pobre absorción después de la administración oral y buena absorción IM. Se distribuye en la mayoría de tejidos y fluidos, excepto el cerebro, su distribución es escasa en LCR y secreciones bronquiales. Se une en 36% a proteínas plasmáticas. Su $t_{1/2}$ es cerca de 2,5 h. Son rápidamente excretados por vía renal, pequeñas cantidades son eliminadas en la bilis y en la leche. No se metaboliza.

Indicada en el tratamiento de tuberculosis por *Micobacterium tuberculosis* en asociación con otros antituberculosos, profilaxis de la endocarditis bacteriana (asociada a betalactámicos), en el tratamiento de brucelosis e infecciones del tracto urinario.

Dentro de las reacciones adversas frecuentes están: ototoxicidad auditiva y vestibular, nefrotoxicidad, neuritis periférica, neurotoxicidad, (entumecimiento, hormigueo, contracciones musculares o convulsiones). Eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia. Poco frecuentes: pérdida de la visión (neuritis óptica), hipersensibilidad (rash, fiebre, urticaria, angioedema) anafilaxia. Raras: bloqueo neuromuscular.

Interacciones: Uso simultáneo con aminoglucósidos, capreomicina, vancomicina, cisplatino y anfotericina B, puede aumentar el riesgo de ototoxicidad,

nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular. Anestésicos inhalantes, bloqueadores neuromusculares: incrementan el riesgo de bloqueo neuromuscular y dar lugar a una prolongada debilidad del músculo esquelético, con depresión o parálisis respiratoria. La combinación con antibióticos betalactámicos disminuye la eficacia de la estreptomicina, puesto que reacciona químicamente y pierde efectividad terapéutica. Los diuréticos incrementan su nefrotoxicidad.

Contraindicada en casos de alergia a la estreptomicina, embarazo, miastenia gravis y otitis media.^{15, 27}

IV. CONSIDERACIONES EN ODONTOLOGÍA

Durante la consulta odontológica es de suma importancia la realización de una adecuada historia clínica, con el fin de identificar la presencia de alguna comorbilidad preexistente y evitar o prevenir anafilaxias o interacciones medicamentosas que pongan en riesgo la salud del paciente.

Dentro de los fármacos usados en las distintas afecciones del sistema respiratorio, existen ciertas consideraciones a tener en cuenta en el campo estomatológico.⁹ (Tabla 6)

Los pacientes con enfermedades respiratorias pueden requerir una posición semi-supina durante el tratamiento odontológico.

Pacientes con EPOC severa pueden presentar también hipertensión arterial.

En pacientes con asma debe ser evitado el uso de AINEs debido a que pueden exacerbar una crisis asmática. Asimismo, debe instruirse a los pacientes que usen inhaladores, la importancia de una buena higiene oral tras el uso del inhalador.⁹

GRUPO	EJEMPLOS	CONSIDERACIONES ESTOMATOLÓGICAS
<i>BRONCODILADORES:</i> B ₂ -adrenérgicos Anticolinérgicos Metilxantinas	Salbutamol	Xerostomía
	Salmeterol	
	Bromuro de Ipratropio	Eritromicina puede aumentar los niveles de teofilina
<i>ESTABILIZADORES DE MASTOCITOS</i>	Cromoglicato sódico	Alteración del gusto, irritación de garganta
<i>MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS</i>	Zafirlukast	Eritromicina disminuye niveles de Zafirlukast (40%) Aspirina aumenta niveles de Zafirlukast (45%)
<i>CORTICOIDES</i>	Glucocorticoides inhalatorios	Mayor riesgo de candidiasis

Tabla 6. Consideraciones estomatológicas de los principales fármacos usados en el Sistema Respiratorio⁹

CONCLUSIONES

1. Las enfermedades respiratorias son un problema de salud pública mundial y las de mayor relevancia son: el asma, la EPOC, la neumonía y la tuberculosis.
2. El tratamiento del asma y EPOC consiste básicamente en la administración de broncodilatadores y glucocorticoides inhalatorios.
3. La neumonía bacteriana es la más común y sus principales agentes etiológicos son el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*.
4. El tratamiento empírico de la neumonía bacteriana consiste en la administración de antibióticos betalactámicos como ampicilina o amoxicilina; o macrólidos como la eritromicina.
5. La tos es un mecanismo de defensa del organismo, por lo que el uso de antitusígenos debe estar limitado en casos de tos seca de gran severidad.
6. El uso de broncodilatadores y glucocorticoides inhalatorios producen xerostomía y aumentan el riesgo a candidiasis oral, por lo que es necesario mantener una adecuada higiene oral tras su uso.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganong, Fisiología médica. 23ª ed. México: Mc Graw Hill; 2010.
- 2) Boarder M, Dixon J, Newby D, Zetterström, Navti P. Pharmacology for Pharmacy and the Health Sciences: A Patient-centred Approach [Internet]. 2ª ed. New York: Oxford University Press; 2017. Disponible en:
https://books.google.com.pe/books?id=eAaTDQAAQBAJ&printsec=frontcover&source=gs_bse_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- 3) Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias. Las enfermedades respiratorias en el mundo. La realidad hoy en día- las oportunidades para mañana. Reino Unido: Publicaciones de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias; 2013.
- 4) Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Enfermedades respiratorias crónicas; 2017. Disponible en: http://www.who.int/respiratory/about_topic/es/
- 5) Morón F, Borroto R, Calvo D, et al. Farmacología clínica [Internet]. 22ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. Disponible en:
<https://es.scribd.com/doc/227137940/Farmacologia-Clinica-Moron>
- 6) McFadden R. Introducing Pharmacology: For Nursing and Healthcare [Internet]. 2nd ed. USA: Routledge; 2014. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=PRZgAwAAQBAJ&pg=PT371&dq=Pharmacology+in+respiratory+disorders&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiaifbXzMHUAhUBET4KHY03Bmc4ChDoAQglMAI#v=onepage&q=Pharmacology%20in%20respiratory%20disorders&f=false>
- 7) Tripathi KD. Essentials of Medical Pharmacology [Internet]. 7th ed. New Delhi: JP Medical Ltd; 2013. Disponible en:

<https://books.google.com.pe/books?id=FfG8AQAQBAJ&printsec=frontcover&dq=General+pharmacological+principles&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjJ0KfYvsHUAhVLHD4KHZcSBjMQ6AEIPTAG#v=onepage&q=General%20pharmacological%20principles&f=false>

- 8) Martínez S, González I, Arredondo A. Nuevas opciones farmacológicas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(8). Disponible en:
<http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/819>
- 9) Bablenis E. Applied Pharmacology for the Dental Hygienist-E-Book. [Internet]. 7th ed. Canada: Mosby, Elsevier Inc.; 2016. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=gTETBwAAQBAJ&pg=PA220&dq=Pharmacology+in+respiratory+disorders&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwial6OfxcHUAhVKcj4KHerhCocQ6AEINjAF#v=onepage&q=Pharmacology%20in%20respiratory%20disorders&f=false>
- 10) Rupérez E, Herranz M, Bernaola E. Neumonía en el paciente pediátrico. Pediátricas. Libro electrónico de Temas de Urgencia. Disponible en:
www.cfnavarra.es/salud/.../21.Pediatricas/Neumonia%20en%20pediatria.pdf
- 11) Escartín L, Muñoz E, García N, et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en niños de 3 meses a 14 años. Servicio aragonés de salud. Zaragoza. 2011 [consultado 09/07/2017]. Disponible en:
<https://www.aepap.org/sites/default/files/gvr/protocolo-neumonia-2011.pdf>
- 12) Úbeda S., Murcia G, Asensi M. Neumonía adquirida en la comunidad. Protocolos del GVR (publicación P-GVR-8). 2013 [consultado 09/07/2017]. Disponible en:
<http://aepap.org/grupos/grupo-de-vias-respiratorias/protocolos-del-gvr>

- 13) Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Organización Panamericana de la Salud. Guía de práctica clínica: neumonía adquirida en la comunidad en niños. Lima: SPEIT, OPS; 2009. Disponible en:
http://www.speit.org/archivos/Guia_nino.pdf
- 14) Departamento de Pediatría Hospital Santa Rosa, MINSA. Neumonía en Pediatría. Guías de Práctica clínica; 2010. Disponible en:
http://www.hsr.gob.pe/transparencia/pdf/guiasclinicas/pediatria/guia_neumonia_2010.pdf
- 15) Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis. Lima; 2013.
- 16) Trisan A, López A, Usseti P. Actualización en asma. *Medicine*. 2014 [consultado 15/06/2017]; 11(65):3861-73.
- 17) Carrasco E. Avances en la terapia inhalatoria de las vías aéreas en asma y EPOC. *Rev Chil Enf Respir*. 2013 [consultado 15/06/17]; 29:204-215.
- 18) CLYNA S.A. P.R. Vademecum. [sede Web]. Ampicilina. Perú; 2015. Disponible en:
<http://pe.prvademecum.com/droga.php?droga=317>
- 19) CLYNA S.A. P.R. Vademecum. [sede Web]. Amoxicilina. Perú; 2015. Disponible en:
<http://pe.prvademecum.com/droga.php?droga=314>
- 20) CLYNA S.A. P.R. Vademecum. [sede Web]. Eritromicina. Perú; 2015. Disponible en:
<http://pe.prvademecum.com/droga.php?droga=1577>
- 21) Ferrer F, Ramos D, García F, Marco J. Mucolíticos y Antitusígenos. En: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. *Farmacología Aplicada a la Otorrinolaringología*. España: EUROMEDICE; 2011:87-94.
- 22) Ford S, Roach S. Roach's Introductory Clinical Pharmacology [Internet]. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=LwOaAgAAQBAJ&pg=PA315&dq=Pharmacology+in+respiratory+disorders&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjg28CjzsHUAhWGVz4KHeGtAwQ4ChDoAQgZMAA#v=onepage&q=Pharmacology%20in%20respiratory%20disorders&f=false>

- 23) CLYNA S.A. P.R. Vademecum. [sede Web]. Isoniazida. Perú; 2015. Disponible en:
<http://pe.prvademecum.com/droga.php?droga=191>
- 24) CLYNA S.A. P.R. Vademecum. [sede Web]. Rifampicina. Perú; 2015. Disponible en:
<http://pe.prvademecum.com/droga.php?droga=1261>
- 25) CLYNA S.A. P.R. Vademecum. [sede Web]. Pirazinamida. Perú; 2015. Disponible en:
<http://pe.prvademecum.com/droga.php?droga=821>
- 26) CLYNA S.A. P.R. Vademecum. [sede Web]. Etambutol. Perú; 2015. Disponible en:
<http://pe.prvademecum.com/droga.php?droga=2464>
- 27) CLYNA S.A. P.R. Vademecum. [sede Web]. Estreptomina. Perú; 2015. Disponible en:
<http://pe.prvademecum.com/droga.php?droga=1635>
- 28) Huartamendia R, Nappa A, Queirolo R. Problemas de salud bucal relacionados al uso de medicamentos por vía inhalatoria en trastornos respiratorios. Odontoestomatología [Internet]. 2012 [consultado 03/07/17]; 14(20):4-13.