

Actualización en el tratamiento de las enfermedades respiratorias

Dra. Paola Pisano

paolabpisano@hotmail.com

(Conferencia dictada en las XXXIII Jornadas de Actualización en Ciencias Veterinarias, Villa Giardino, Setiembre 2014)

En el tratamiento de las enfermedades respiratorias es fundamental, como ante cualquier patología, arribar a un diagnóstico etiológico adecuado, tener en cuenta los objetivos terapéuticos, las comorbilidades en cada paciente en particular y las contraindicaciones y efectos adversos de la medicación elegida.

En el manejo del paciente respiratorio es muy importante, además del tratamiento específico de la patología de base, el tratamiento inespecífico de apoyo y de sostén.

El *tratamiento de apoyo* debe ser indicado a todos los pacientes con patologías respiratorias. Consiste en una serie de medidas adicionales coadyuvantes al tratamiento farmacológico:

- Es importante evitar los irritantes ambientales como humo, tabaco, polvo, aerosoles, sahumeros, velas aromáticas; poner filtros en los aires acondicionados; tener especial cuidado con el material de las bandejas sanitarias de los gatos; ventilar los ambientes; pasar la aspiradora con frecuencia, evitar levantar polvo al limpiar los hogares y los cambios bruscos de temperatura. Si bien es escasa la evidencia en la literatura que apoye esta práctica⁴, sigue siendo una recomendación de rutina.

- Es fundamental el control de peso o su reducción en aquellos pacientes que así lo requieran, ya que los depósitos de grasa intra abdominales e intra torácicos constituyen de por sí un obstáculo para la respiración normal. Un programa de descenso de peso no será efectivo sin la indicación de ejercicios, los que deben ser suaves. Esto es difícil de lograr en los gatos, aconsejándose por ejemplo esconder pequeñas cantidades de comida en la casa para motivarlos a explorar y “cazar” su ración y así incrementar su actividad física. En los perros, en cambio, lo ideal es indicar caminatas diarias controladas con pretal y correa, nunca con collar, respetando la tolerancia física del paciente.

- Debe promoverse la humidificación de las secreciones en aquellos pacientes que lo requieran a través de nebulizaciones durante 10 a 30 minutos dos a tres veces por día, pudiendo realizarse sólo con solución fisiológica para nebulizar o con el agregado de medicaciones, conociendo y recordando las particularidades de cada droga, el tipo de nebulizador necesario y la particular predisposición del gato al broncoespasmo. En los gatos y en los perros pequeños es más sencillo realizar las nebulizaciones con el paciente dentro de la jaula transportadora, con sus ventilaciones convenientemente tapadas con nylon transparente, pero de este modo no puede precisarse qué dosis de la droga estará inhalando el paciente, por lo que es preferible no administrar medicaciones de esta manera y realizar la nebulización sólo con solución fisiológica.

Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria:

La terapéutica farmacológica apunta a la disminución de los signos clínicos, ya que se trata de patologías crónicas de base alérgica (bronquitis crónica, asma felino).

En los gatos se atribuyen la tos y las sibilancias a la broncoconstricción por la contracción del músculo liso bronquial, lo que justifica el tratamiento con broncodilatadores: metilxantinas

(teofilina), beta- agonistas (salbutamol, salmeterol). En los perros esta broncoconstricción es menos notoria y de menor importancia fisiopatológica, pero los broncodilatadores se utilizan sobre todo por su efecto sinérgico con los corticoides (ver más adelante).

El salbutamol es un broncodilatador β_2 agonista de acción corta en el tiempo (hasta 3 o 4 horas) pero rápida (inicia su acción a los 3 minutos de aplicado), de uso ideal durante el episodio disneico agudo^{14, 20}; las presentaciones disponibles son en aerosoles de dosis medida y en solución para nebulizar.

El salmeterol se presenta en aerosol de dosis medida combinado con fluticasona; es un broncodilatador β_2 agonista de acción sostenida pero retardada, por lo que no debe utilizarse en la urgencia ya que demora 30 minutos en comenzar a actuar, sí en el mantenimiento con un intervalo posológico de 12 horas^{10, 14, 15}.

Los efectos colaterales citados por la bibliografía en personas⁷ (temblor, nerviosismo, taquicardia, palpitations, agitación, diarrea) no han sido reportados en medicina veterinaria^{2,14}. Si bien estas drogas tienen un leve efecto antiinflamatorio²¹, tanto en medicina humana^{13, 24} como en veterinaria¹⁶ hay evidencias suficientes para contraindicar el uso de los β_2 adrenérgicos de acción prolongada como monoterapia, dado que la inflamación crónica de las vías aéreas (sintomática o no) requiere del uso de antiinflamatorios más potentes como los corticoides.

La administración sistémica (prednisolona por vía oral de primera elección) o inhalada (propionato de fluticasona, budesonide, beclometasona, etc.) de los corticoides decrece la inflamación eosinofílica de las vías aéreas, por lo que ambas vías pueden ser consideradas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria crónica^{2, 11}. Los corticoides reducen la producción de moco, la hipersecreción, el edema e hiperreactividad bronquial, disminuyen el número de mastocitos e inducen apoptosis eosinofílica. Su uso en combinación con los β_2 adrenérgicos tiene un efecto sinérgico adicional: los corticoides incrementan el número de receptores β_2 y mejoran la respuesta de estos receptores a la estimulación de los broncodilatadores^{1, 17, 22}.

Otros estudios demuestran que los β_2 agonistas también mejoran la acción de los corticosteroides, aumentando la translocación nuclear de los receptores de glucocorticoides in vitro⁶ y la supresión de genes inflamatorios^{12, 18}. La localización nuclear de los receptores a glucocorticoides también mejora después del tratamiento de los pacientes asmáticos con un inhalador combinado, en comparación con la misma dosis de esteroide inhalado administrado solo²³. El mecanismo molecular que da como resultado el aumento de los receptores de glucocorticoides intranucleares no se conoce aún, pero puede implicar la fosforilación de los receptores de glucocorticoides o un efecto sobre las proteínas de transporte nuclear¹.

El uso sistémico por períodos prolongados de los corticoides en los gatos ocasiona efectos indeseados como la ganancia de peso, la predisposición al desarrollo de diabetes mellitus y nefropatía, la retención de sodio de importancia sobre todo en cardiópatas, entre otros. En los perros es mayor aún la predisposición a efectos adversos, incluida la posibilidad de ocasionar un hiperadrenocortisismo iatrogénico. Para evitarlos, se prefieren las preparaciones administrables por vía inhalada en presentaciones de aerosoles de dosis medida y nebulizables. La ventaja de estas drogas, sobre todo de la fluticasona y el budesonide, es que presentan un alto metabolismo de primer paso en el hígado y una escasa absorción en el tracto gastrointestinal si son deglutidas, teniendo su acción local en el tracto respiratorio con altas concentraciones de la droga pero con exposición sistémica insignificante^{2, 5, 9}.

Se demostró que los corticoides por vía inhalada no afectan la inmunidad ni el eje adrenal en los gatos^{3, 19}. La fluticasona inhalada a dosis de 125 μg ha mostrado ser efectiva en reducir la hiperrespuesta bronquial en gatos asmáticos^{3, 11} y constituye la droga de primera elección por su mayor potencia de acción y menor absorción sistémica en comparación con el resto de los corticoides inhalados⁹.

La administración de la medicación por vía inhalada requiere el uso de una aerocámara o espaciador, un sencillo entrenamiento del propietario y una adaptación del paciente.

Existen aerocámaras comerciales especialmente diseñadas para gatos y perros (www.aerokat.com), pero al no estar disponibles en nuestro medio pueden fabricarse espaciadores caseros con mascarillas o botellas descartables.

La ventaja de las aerocámaras comerciales es que poseen una válvula unidireccional de baja resistencia que le permite a las partículas del aerosol estar contenidas dentro de la cámara hasta que el esfuerzo inspiratorio abra la válvula, resultando en una administración más eficiente de las drogas^{2,9}.

Como no es posible forzar la inspiración del paciente al momento de la aplicación del producto, éste se aplica en la aerocámara o espaciador y se la deja colocada a modo de mascarilla para que el paciente inspire 7 a 10 veces dentro de ella, asegurándose así la inhalación de los fármacos.

Es importante asegurarse de que el propietario entienda y aplique la técnica de inhalación correctamente, por lo que debe realizarla en consulta en presencia del clínico, para poder identificar posibles fallas en la administración, como posición incorrecta del aerosol o insuficiente agitado previo del mismo, mal acoplamiento de la aerocámara sobre la cara del paciente, etc., y evaluar también al mismo tiempo la tolerancia del paciente al procedimiento. La mayoría de los pacientes tolera mejor la medicación inhalada que la administración de un comprimido por vía oral.

Solo como parámetro de referencia, en pacientes menores a los 10 kg de peso puede indicarse el uso de fluticasona 125 µg y salmeterol 25 µg en aerosol de dosis medida 2 veces por día con aerocámara o espaciador casero, y pacientes con mayor peso fluticasona 250 µg y salmeterol 25 µg en aerosol de dosis medida 2 veces por día.

Los corticoides inhalados demoran de 7 a 15 días para controlar los signos clínicos⁵. Una opción es comenzar el tratamiento en conjunto con prednisolona 1 mg/kg y disminuir la dosis progresivamente acorde a la evolución, continuando con la medicación inhalada. El uso de prednisolona permite verificar la buena respuesta clínica a los corticoides y por ende confirmar el diagnóstico de enfermedad inflamatoria antes de iniciar el tratamiento inhalado, salvo que alguna comorbilidad como por ejemplo diabetes o nefropatía contraindique el uso inicial de corticoides sistémicos. Dada la persistencia de la patogenia inflamatoria se buscará la menor dosis efectiva pero sin suspender el tratamiento, para evitar una recidiva de los signos clínicos.

Los pacientes con signos severos que comprometan la vida requieren un tratamiento inicial agresivo: dexametasona 1 a 2 mg/kg EV o IM, salbutamol aerosol 100 µg cada 10 a 30 minutos, oxigenoterapia, eventualmente sedación, hasta la remisión de la crisis aguda para continuar con el tratamiento indicado para los pacientes crónicos.

Los animales en tratamiento inhalado de mantenimiento podrán requerir el agregado de medicación oral en las reagudizaciones estacionales o ante cambios ambientales o situaciones de estrés.

En cuanto a los corticoides de depósito, como la triamcinolona, no son de elección en las patologías respiratorias, ya que ocupan en forma prolongada los receptores de corticoides pulmonares y esto produce pérdida de acción y una menor respuesta clínica¹. Si fueran necesarios por motivos de indocilidad del animal o imposibilidad de los dueños de administrar las medicaciones adecuadas, se sugiere el uso de acetato de metilprednisolona a dosis de 10 a 20 mg totales por vía intramuscular o subcutánea cada 6 a 8 semanas.

En la enfermedad inflamatoria crónica los antibióticos sólo deben indicarse si hay firmes indicios de una infección bacteriana concomitante.

Si la respuesta al tratamiento no es la esperada, debe reevaluarse el cumplimiento de la terapéutica indicada (tanto por el grado de acatamiento y comprensión de las instrucciones por parte del propietario, como la adaptación del paciente y la verificación de que la medicación administrada sea la correcta); reevaluar nuevamente el diagnóstico y eventualmente identificar otra patología

concomitante (como parasitosis y obesidad), la persistencia de factores ambientales irritantes o predisponentes, de factores de estrés que pudieran actuar como desencadenantes o la presencia de cambios crónicos irreversibles en el parénquima pulmonar.

En la actualidad se está investigando en medicina humana una nueva alternativa terapéutica, tomando a las citoquinas como blanco del tratamiento. Los posibles mecanismos en estudio son: inhibición de su síntesis (como con el uso de corticoides y otras drogas inmunosupresoras), anticuerpos específicos que bloqueen a las citoquinas o a sus receptores, receptores solubles que secuestren las interleuquinas circulantes y antagonistas de las señales de transducción que promueven la síntesis de citoquinas. También hay citoquinas que son por sí mismas supresoras de la respuesta inflamatoria y tal vez tengan potencial terapéutico en el asma.

Otras drogas como mucolíticos y expectorantes (bromhexina, acetilcisteína), antiinflamatorios no esteroides, antihistamínicos, ciproheptadina e inhibidores de los leucotrienos no han demostrado tener respuesta clínica significativa en revisiones recientes.

Tratamiento de la Tos:

La tos, si bien es un mecanismo defensivo, puede tener efectos perjudiciales. Causa una irritación traqueobronquial y laríngea que autoperpetúa la tos, puede acompañarse de náuseas y vómitos, los episodios severos terminar en síncope tusígeno u ocasionar la remodelación de los bronquios (bronquiectasias) y de las paredes alveolares (enfisema pulmonar), llevando a un agotamiento del paciente y siendo una real molestia para el propietario que convive con él.

Todos estos signos justifican intentar un tratamiento sintomático, pero previamente debemos:

- 1°. Reconocer la presencia de tos
- 2°. Reconocer el tipo de tos
- 3°. Localizar la patología
- 4°. Identificar la etiología
- 5°. Instaurar el tratamiento específico

El tratamiento de elección es el correspondiente a cada patología de base, por ejemplo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como el enalapril y el benazepril y diuréticos como la furosemida en las cardiopatías; corticoides y broncodilatadores en la bronquitis crónica y el asma felino; cirugía en las neoplasias pulmonares únicas; antitusivos en el colapso de la membrana traqueal; antibióticos en las bronconeumonías.

Uso de antitusivos:

Deben utilizarse sólo con cultivos negativos o sin evidencias de infección, estando contraindicados ante la presencia de tos francamente productiva, neumonía y edema.

Están indicados en la tos crónica no productiva que persiste a pesar del tratamiento de la patología de base, junto con síncope tusígeno y agotamiento del paciente y del propietario.

No hay una indicación firme para el uso de antitusivos en gatos, ya que suelen responder al tratamiento indicado para cada patología de base.

Antitusivos centrales: Son derivados de la morfina, poseen un efecto narcótico secundario que resulta beneficioso y buscado en estos pacientes. Como efecto colateral, pueden causar estreñimiento.

Codeína 1-2 mg/kg c/ 6-12 hs, PO

Butorfanol 0,05-0,1 mg/kg c/ 6-12 hs SC

Dextrometorfano 1-2 mg/kg c/ 6-8 hs PO

Tratamiento de la Dificultad Respiratoria:

Como en cualquier urgencia deben respetarse los pasos básicos del llamado ABC.

Se debe sedar a los pacientes disneicos para controlar la ansiedad y disminuir la frecuencia respiratoria: así se logra disminuir la cantidad de inspiraciones y el esfuerzo respiratorio. Como protocolos pueden utilizarse: acepromacina 0,025 a 0,1 mg/kg IM o EV (recordando que su uso produce mínima depresión respiratoria, pero si es combinada con opiáceos potencia la acción depresora de éstos), butorfanol 0,2 a 0,4 mg/kg IM o 0,1 a 0,2 mg/kg EV, tramadol 1 mg/kg más midazolam 0,2 a 0,4 mg/kg IM o EV, nalbufina 0,5 mg/Kg.

Aquellos pacientes muy comprometidos o con signos obstructivos serán sometidos a una anestesia general que permita la intubación. La droga de elección es el propofol, por su acción rápida y excelente recuperación; también puede utilizarse el tiopental.

Luego se despejarán, de ser posible, las vías aéreas, y se realizará una oxigenoterapia por el medio que se crea conveniente según la gravedad del caso (mascarilla, collar isabelino, cánula nasal). La oxigenoterapia se iniciará al momento de recibirse el paciente si éste se encuentra cianótico, mientras se realizan el resto de las maniobras.

Si el animal aún no ha sido intubado y no mejora con el tratamiento instaurado, deberá ser intubado y ventilado.

Tratamiento de la Neumonía Bacteriana:

El tratamiento de sostén en la neumonía bacteriana consiste en la realización de nebulizaciones para ayudar a remover las secreciones, junto a maniobras fisioterápicas adyuvantes como golpeteo torácico (siempre acompañado de una correcta analgesia, preferentemente con AINES) y ejercicio controlado.

En estos pacientes está expresamente contraindicado el uso de antitusivos y diuréticos.

En cuanto a la elección del tratamiento antibiótico a indicar, si bien lo sugerido por la bibliografía es basarse en los resultados del cultivo de una muestra obtenida por lavaje broncoalveolar y en la susceptibilidad antimicrobiana evaluada por el antibiograma, en la práctica diaria la necesidad de anestesia general para la toma de esta muestra desestima esta recomendación.

Resulta esencial considerar la evolución del cuadro, la presencia de enfermedades subyacentes, la presunta susceptibilidad de los agentes involucrados que se sospechen, el espectro del antibiótico a administrar, su distribución en el sitio de la infección, su acción bacteriostática o bactericida, las presentaciones disponibles, su seguridad y contraindicaciones, respetar la dosis e intervalo terapéutico apropiado y evaluar la respuesta a tratamientos previos realizados.

En líneas generales, en el *paciente estable*, aquél con apetito conservado, temperatura menor a 40°C y con tratamiento ambulatorio, puede indicarse:

Amoxicilina/clavulanato 22 mg/kg PO c/8h

Clindamicina 15 mg/kg PO c/12h

Cefalexina 20 mg/kg PO c/8h

Enrofloxacin 5 mg/kg/día (felinos)

El control deberá indicarse en 48-72 horas, si la mejoría no fuera notoria deberá reevaluarse al paciente.

En el *paciente inestable*, con anorexia, temperatura mayor a 40°C, disnea en reposo, crepitaciones y desvío a la izquierda en el hemograma lo ideal es realizar internación para un estricto control diario y utilizar:

- Ampicilina 22 mg/kg IV c/8h + Enrofloxacin 5-10 mg/kg IV c/24h

- Ceftriaxone 15-50 mg/kg IV, IM c/12-24 h

La duración del tratamiento dependerá del cuadro clínico: en general no es menor a

3 a 6 semanas o se indica continuar la antibioticoterapia 5 a 7 días post-remisión de la signología clínica.

Conclusiones:

Cada paciente es único y como tal debe ser evaluado, diagnosticado y tratado.

La instauración de un tratamiento sintomático sin un diagnóstico etiológico preciso sólo retrasará el arribo a éste, pudiendo esta demora dejar secuelas irreparables en el paciente.

Bibliografía:

1. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005; *Br J Pharmacol* 148: 245, 254; 2006.
2. Cohn, LA. Inhalant therapy: finding its place in small-animal practice. *Vet Med*; 336-341; 2009.
3. Cohn, LA; Declue, AE; Cohen, RL; Reiner, CR. Effects of fluticasone propionate dosage in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg* 12: 91-96; 2010.
4. Custovic, A; Simpson, A. The Role of Inhalant Allergens in Allergic Airways Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*; Vol. 1. 22(6): 393-401; 2012.
5. Derendorf, H; Nave, R; Drollman, A; et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 28: 1042-1050; 2006.
6. Eickelberg, O; Roth, M; Lox, R; et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by β 2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 274:1005-10; 1999
7. Guías GINA (Global Initiative for Asthma) 2011, en www.ginasthma.org, consultado 15 de marzo de 2013.
8. Johnson, L. *Clinical Canine and Feline Respiratory Medicine*. Wiley-Blackwell, 2010.
9. Kelly, HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Ann Pharmacother* 43: 519-527; 2009.
10. Kirschvink, N; Hirt, RA; Delvaux, F; Vincke, G; Clercx, C; Gustin, P. Bronchoprotective effects of inhaled salmeterol, fenoterol and oxitropium in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17: 747; 2003.
11. Kirschvink, N; Leemans, J; Delvaux, F; Snaps, F; Jaspert, S; Evrard, B; Delattre, L; Cambier, C; Clercx, C; Gustin, P. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 8:45-54; 2006.
12. Korn, SH; Wouters, EF; Wesseling, G; Arends, JW; Thunnissen, FB. Interaction between glucocorticoids and beta2-agonists: and glucocorticoid-receptor mRNA expression in human bronchial epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 56:1561-9; 1998.
13. Lazarus, SC; Boushey, FA; Fahy, JV; Chibhilli, VM; Lemanske, RF; Sorknes, CA. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 285 (20):2583-93; 2011.
14. Leemans, J; Kirschvink, N; Bernaerts, F; Clercx, C; Cambier, C; Gustin, P. A pilot study comparing the antispasmodic effects of inhaled salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide using different aerosol devices on muscarinic bronchoconstriction in healthy cats. *Vet J* 180 (2):236-245; 2009.
15. Leemans, J; Kirschvink, N; Clercx, C; Snaps, F; Gustin, P. Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J* 192(1):41-8; 2012.
16. Leemans, J; Kirschvink, N; Bernaerts, F; Clercx, C; Snaps, F; Billen, F; Gustin, P. Salmeterol or doxycycline do not inhibit acute bronchospasm and airway inflammation in cats with experimentally-induced asthma. *Vet J Apr* 192 (1):49-56; 2012.
17. Ni Chroinin, M; Greenstone, I; Lasserson, TJ; Ducharme, FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*; 2009.

18. Pang, L; Knox, AJ. Regulation of TNF-alpha-induced eotaxin release from cultured human airway smooth muscle cells by beta 2-agonists and corticosteroids. *FASEB J* 15: 261-269; 2001.
19. Reiner, CR; Brownlee, L; Decile, KC; Seguin, B; Berghaus, RD; Nelson, RW; Gershwin, LJ. Inhaled flunisolide suppresses the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, but has minimal systemic immune effects in healthy cats. *J Vet Intern Med* 20:57-64; 2006.
- 20. Rozanski, EA; Hoffman, AM. Lung function and inhaled albuterol in cats with asthma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13:259; 1999.**
21. Sindi, A; Todd, DC; Nair, P. Antiinflammatory effects of long-acting beta2-agonists in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 136:145-154; 2009.
22. Stuart, W; Stoloff, HW. Updates on the Use of Inhaled Corticosteroids in Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11(4):337-344; 2011.
23. Usmani, OS; Maneechotesuwan, K; Adcock, IM; Barnes, PJ. Glucocorticoid receptor activation following inhaled fluticasone and salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 165:616; 2002.
24. Weatherall, M; Wijesinghe, M; Perrin, K; et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 65:39-43; 2010.