Libros Clínicos • Libros Clínicos • Libros Clínicos •

Farmacología Clínica

Farmacología Clínica

Morón

EDITORIAL Ecimed CIENCIAS MEDICAS

La Habana, 2008

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Farmacología clínica Morón / Francisco J. Morón Rodríguez [et al].
La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2009.
[XXII], 630 p. il., tab.

Incluye bibliografía al final de los capítulos.

QV 38

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Edición: Líc. Lázara Cruz Valdés
Diseño, ilustraciones y emplane: DI. José Manuel Oubiña González

© Francisco J. Morón Rodríguez, 2008
© Sobre la presente edición:
Editorial Ciencias Médicas, 2009

ISBN 978-959-212-382-3

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Calle 23 No. 117 e/ N y O, Edificio Soto, El Vedado,
Ciudad de La Habana, CP 10400, Cuba.
Teléfono: (537) 832-5338 (537) 838 3375
ecimed@infomed.sld.cu

Autores

Dr. Francisco J. Morón Rodríguez
Doctor en Ciencias Médicas
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Titular

Dra. Roxana Borroto Regalado
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dra. Dulce M. Calvo Barbado
Especialista de II Grado en Farmacología
Asistente

Dra. Miriam Cires Pujol
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dra. María A. Cruz Barrios
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dra. Ariana Fernández García
Máster en Economía de la Salud
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dr. Juan A. Furones Mourelle
Máster en Farmacoepidemiología
Máster en Medicina Bioenergética y Natural en Atención Primaria de Salud
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Auxiliar

Dra. Marlene García Orihuela
Máster en Longevidad Satisfactoria
Máster en Medicina Bioenergética y Natural
Especialista de II Grado en Farmacología
Especialista de II Grado en Gerontología y Geriatría
Profesora Auxiliar
Investigadora Auxiliar

Dr. Ricardo González Alvarez
Doctor en Ciencias Médicas
Especialista de II Grado en Farmacología
Asistente
Investigador Titular

Dr. Ernesto Groning Roque
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Titular

Dr. Alberto Hernández Rodríguez
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Titular

Dra. Giset Jiménez López
Máster en Economía de la Salud.
Especialista de II Grado en Farmacología
Asistente

Dra. Mayra Levy Rodríguez
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dra. Arlette Linares Borges
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dra. Regla L. López Guerra
Máster en Salud Pública
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dr. Luis M. Martín García †
Doctor en Ciencias Médicas
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Titular

Dra. María del C. Martínez Torres
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dra. Caridad Peña Fleites
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dra. María de los A. Peña Machado
Máster en Enfermedades Infecciosas
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dr. Adolfo Peña Velázquez
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Auxiliar

Dra. Nuvia Pérez Cruz
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dra. Ileana Quiñones La Rosa
Especialista de I Grado en Farmacología
Instructora

Dra. Lourdes Ramos Pérez
Máster en Informática en Salud
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dr. Juan A. Rodríguez Palacios
Máster en Salud Bucal Comunitaria
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Auxiliar

Dra. Migdalia Rodríguez Rivas
Máster en Medicina Natural y Tradicional
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dr. Roberto Rojas Martínez
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Titular

Dra. María C. Ventura Padrón
Especialista de I Grado en Farmacología

Dr. Germán M. Vergel Rivera
Máster en Ciencias
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesor Titular

Dra. Nancy Yodú Ferral
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

Dra. Alicia Zapata Martínez
Especialista de II Grado en Farmacología
Profesora Auxiliar

A los estudiantes

Prefacio

La Farmacología es considerada, entre las ciencias médicas, una disciplina básica de la clínica. Estudia el efecto de los fármacos sobre el hombre y es eminentemente integradora, pues, solo para comprender el mecanismo de acción de un fármaco, es necesario tener conocimientos de Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología, Patología y, según corresponda, de Microbiología, Parasitología, Virología y otras ciencias. Es esencial relacionar la información farmacológica con la clínica, para presentarla adecuadamente a los estudiantes y a los médicos. Por lo anterior, el proceso de enseñanza-aprendizaje tiende a ser una tarea difícil para docentes y alumnos.

El médico o el estomatólogo que no domine los principios de la Farmacología, no podrá hacer buena terapéutica con medicamentos, o lo que es lo mismo, racionalmente científica y será un mal prescriptor.

Por lo anterior, sin pretender un libro de Terapéutica, este texto enfatiza los aspectos con interés clínico y práctico de los fármacos. Tampoco pretendemos hacer un tratado de Farmacología, nuestro interés es transmitir los principios generales fundamentales para que el alumno aprenda a analizar críticamente la información sobre los medicamentos y a ser capaz de autosuperarse una vez graduado.

Farmacología clínica es la primera edición, pero debemos destacar que es el fruto de la experiencia de muchos docentes de esta asignatura y algunos participaron en la redacción de los textos anteriores: *Temas de Farmacología* y *Farmacología General*.

Sin dudas, lo más novedoso de esta edición es abordar los medicamentos principalmente por los problemas de salud, que son los más frecuentes motivos de consulta en la atención primaria, o donde este profesional debe cooperar con los especialistas del segundo o tercer nivel en el sistema de salud.

Deseamos que el esfuerzo de este colectivo sea todo lo útil que esperamos, a nuestros estudiantes y otros lectores, que serán en definitiva los que dirán si hemos alcanzado nuestro propósito.

Dr. Francisco J. Morón Rodríguez

Contenido

Parte 1

Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central/ 1

Capítulo 1

Psicofármacos/ 1

Introducción/ 1
Clasificación de los psicofármacos/ 1
Hipótesis biológicas de las enfermedades mentales/ 1
Medicamentos para la ansiedad y los trastornos del sueño/ 2
Fármacos ansiolíticos potenciales y otros en desuso/ 8
Bases farmacológicas del tratamiento del insomnio/ 8
Medicamentos para los trastornos afectivos o emocionales/ 9
Depresión/ 10
Medicamentos antidepresivos/ 10
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/ 14
Inhibidores de la monoaminoxidasa/ 15
Antidepresivos atípicos o nuevos antidepresivos/ 16
Enfermedad maníaco depresiva o bipolar/ 19
Otros estabilizadores del estado del ánimo/ 21
Medicamentos para el tratamiento de las psicosis/ 22
Fármacos antipsicóticos/ 22
Consideraciones acerca de los efectos extrapiramidales/ 29
Teorías del mecanismo de la discinesia tardía/ 29
Medicamentos empleados en la hiperactividad y déficit de la atención en niños/ 31
Psicoestimulantes (estimulantes psicomotores o psicotónicos)/ 31
Bibliografía/ 33

Capítulo 2

Enfermedades neurodegenerativas/35

Enfermedad de Parkinson/ 35
Aspectos fisiopatológicos de la enfermedad/ 36
Neurofarmacología de la enfermedad de Parkinson/ 38
Farmacodinamia de los receptores dopaminérgicos/ 38
Agentes con actividad prodopaminérgica/ 39
Ventajas del uso de la formulación sinemet retard/ 41
Agonistas dopaminérgicos/ 42
Otros agonistas dopaminérgicos/ 44
Inhibidores de la actividad de la monoaminooxidasa/ 45
Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa/ 46
Agentes con actividad anticolinérgica/ 47
Enfermedad de Alzheimer/ 49
Cambios cognitivos asociados al envejecimiento/ 49
Manifestaciones clínicas más relevantes/ 50
Aspectos fisiopatológicos más importantes de la enfermedad/ 50
Tratamiento preventivo/ 51
Tratamiento para enlentecer la progresión de la enfermedad/ 52
Terapia hormonal/ 52
Tratamiento de los síntomas conductuales/ 56
Bibliografía/ 57

Capítulo 3

Desórdenes convulsivos/ 59
Introducción/ 59
Antiepilépticos/ 60
Bibliografía/72

Capítulo 4

Dolor/ 73
Valoración de la intensidad del dolor/ 75
Analgésicos no opioides. Antiinflamatorios no esteroideos/ 75
Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2/ 80
Analgésicos opioides/ 81
Fármacos adyuvantes de la analgesia/ 85
Dolor por cáncer/ 87
Osteoartritis/ 87
Dolor en los niños/ 88
Bibliografía/ 89

Capítulo 5

Cefaleas primarias. Migraña/ 91
Introducción/ 91
Migraña/ 92
Enfoque terapéutico/ 93
Tratamiento farmacológico/ 93
Agonistas de los receptores 5-HT_1/ 96
Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos/ 97
Antieméticos y procinéticos/ 98
Fármacos empleados en el tratamiento profiláctico/ 99
Bloqueadores beta-adrenérgicos/ 99
Bloqueadores de los canales de calcio/ 99
Antidepresivos/ 100
Antagonistas serotoninérgicos/ 100
Antiinflamatorios no esteroideos/ 101
Otros fármacos/ 101
Migraña en situaciones especiales/ 101
Otras cefaleas primarias/ 102
Cefalea en racimos. Cefalea histáminica o cefalea de Horton/ 102
Cefalea tipo tensión. Cefalea tensional/ 102
Bibliografía/ 102

Capítulo 6

Anestésicos y relajantes musculares/ 103
Fármacos utilizados para la anestesia/ 103
Anestésicos locales/ 103
Sensibilidad diferencial de los anestésicos locales/ 106
Tipos de anestesia/ 111
Anestésicos generales/ 114
Definición y objetivos de la anestesia general/ 115
Medicación preanestésica/ 116
Modo de acción de los anestésicos generales/ 117
Mecanismos generales de la acción anestésica/ 117
Anestésicos intravenosos/ 120
Bloqueadores neuromusculares/ 124
Factores que modifican el efecto de los bloqueadores neuromusculares/ 126
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes/ 126
Fármacos bloqueadores despolarizantes/ 130
Bibliografía/ 132

Parte 2

Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular/ 133

Capítulo 7

Hipertensión arterial/ 133
Antihipertensivos/ 133
Factores patogénicos de la hipertensión arterial/ 133
Mecanismos de control de la presión arterial/ 133
Objetivos y tipos de tratamientos de la hipertensión arterial/ 134
Efectividad del tratamiento farmacológico/ 137
Estrategia de tratamiento/ 138
Características farmacológicas de los principales medicamentos antihipertensivos/ 141
Características farmacocinéticas/ 142
Bloqueadores beta adrenérgicos/ 146
Inhibidores de la enzima convertidora/ 148
Bloqueadores de los canales del calcio/ 148
Bloqueadores alfa adrenérgicos/ 149
Antagonistas del receptor de la angiotensina/ 150
Medicamentos que actúan centralmente/ 151
Vasodilatadores directos/ 153
Crisis hipertensiva/ 155
Bibliografía/ 158

Capítulo 8

Insuficiencia cardíaca/ 159
Introducción/ 159
Concepto, fisiopatología y clasificación/ 159
Fármacos/ 162

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/ 162
Diuréticos/ 166
Nociones básicas sobre los diuréticos/ 167
Antagonistas del receptor de la angiotensina II/ 176
Fármacos cuyo uso no se recomienda en la insuficiencia cardíaca por estar asociados a una mayor mortalidad/ 178
Disfunción diastólica/ 179
Perspectivas de tratamiento futuro de la insuficiencia cardíaca/ 179
Bibliografía/ 182

Capítulo 9

Cardiopatía isquémica/ 183
Introducción/ 183
Angina de pecho/ 183
Mecanismos antianginosos generales y clasificación de los fármacos/ 185
Fármacos hemodinámicos/ 188
Bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos/ 192
Fármacos metabólicos/ 201
Bibliografía/ 203

Capítulo 10

Disrritmias cardíacas/ 205
Fármacos antiarrítmicos/ 205
Principios de electrofisiología/ 205
Fases del potencial de acción/ 205
Propagación del impulso. Electrocardiograma/ 207
Mecanismos de las arritmias cardíacas. Acción de los antiarrítmicos/ 207
Alteraciones del automatismo/ 207
Alteraciones de la conducción. Reentrada/ 208
Clasificación de los antiarrítmicos/ 209
Antiarrítmicos clase IA/ 210
Antiarrítmicos clase IB/ 213
Antiarrítmicos clase IC/ 214
Antiarrítmicos clase II: bloqueadores de los receptores adrenérgicos/ 215
Antiarrítmicos clase III: bloquedores de los canales de potasio/ 216
Antiarrítmicos clase IV: bloqueadores de los canales de calcio/ 217
Otros agentes antiarrítmicos/ 217
Bibliografía/ 218

Capítulo 11

Trastornos de la coagulación/ 219
Introducción/ 219
Trombogénesis/ 219
Fisiología de la plaqueta normal. Hemostasia primaria/ 220
Fármacos que inhiben la función plaquetaria/ 222
Bloqueadores de la activación por difosfato de adenosina/ 223
Inhibidor de la activación plaquetaria/ 223
Coagulación sanguínea. Hemostasia secundaria/ 224
Fármacos anticoagulantes/ 225
Heparina no fraccionada/ 226
Heparinas de bajo peso molecular/ 228
Anticoagulantes orales/ 229
Agentes procoagulantes, hemostáticos o coagulantes/ 232
Fármacos que afectan el sistema fibrinolítico/ 233
Fármacos antifibrinolíticos/ 236
Bibliografía/ 236

Parte 3

Fármacosque actúan sobre el sistema respiratorio/ 237

Capítulo 12

Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias/ 237
Asma bronquial/ 237
Objetivos del tratamiento/ 240
Administración de fármacos por aerosol/ 240
Broncodilatadores/ 241
Antiinflamatorios en el asma bronquial/ 245
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/ 250
Broncodilatadores/ 251
Bibliografía/ 251

Capítulo 13

Enfermedad respiratoria alta aguda/ 253
Catarro común/ 253
Antitusivos/ 253
Descongestionantes nasales/ 255
Expectorantes y mucolíticos/ 256
Otros medicamentos para el catarro común/ 257
Bibliografía/ 258

Parte 4

Fármacos que actúan sobre el sistema digestivo/ 259

Capítulo 14

Medicamentos para el tratamiento de la dispepsia/ 259
Introducción/ 259
Mecanismos de defensa gástrica/ 260
Fármacos que reducen la secreción ácida/ 261
Inhibidores de la bomba de protones/ 261
Antagonistas de los receptores H_2/ 262
Antiácidos/ 263
Anticolinérgicos/ 265
Fármacos que aumentan la defensa de la mucosa/ 265
Análogos de prostaglandinas/ 265
Algunas consideraciones sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*/ 267
Bibliografía/ 267

Capítulo 15

Medicamentos para tratar afecciones relacionadas con la motilidad gastrointestinal/ 269
Introducción/ 269
Antidiarreicos/ 269
Sales de rehidratación oral/ 269
Fármacos antidiarreicos/ 270
Fármacos hidroscópicos y formadores de masa/ 270
Fármacos antimotílicos y antisecretorios/ 270
Fármacos procinéticos y estimulantes de la contractilidad/ 271
Moduladores del receptor de serotonina/ 272
Fármacos para el tratamiento de la constipación: laxantes y catárticos/ 272
Osmóticos/ 275
Emolientes y ablandadores de las heces/ 275
Estimulantes o irritantes/ 276
Derivados de difenilmetano/ 276
Antraquinonas/ 276
Fármacos para el tratamiento de los vómitos y náuseas/ 277
Bibliografía/ 278

Parte 5

Fármacos que actúan sobre el sistema endocrino y el metabolismo/ 279

Capítulo 16

Diabetes mellitus/ 279
Introducción/ 279
Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus/ 280
Tratamiento de la diabetes mellitus/ 281
Tratamiento no farmacológico/ 282
Tratamiento farmacológico/ 284
Diabetes mellitus tipo 1/ 284
Diabetes tipo 2/ 292
Hipoglucemiantes orales/ 293
Inhibidores del alfa-glucosidasa/ 295
Insulina en diabetes mellitus tipo 2/ 298
Selección racional de combinaciones de fármacos/ 298
Bibliografía/ 299

Capítulo 17

Hipotiroidismo e hipertiroidismo/ 301
Hormonas tiroideas y drogas antitiroideas/ 301
Hormonas tiroideas/ 301
Drogas antitiroideas/ 307
Bibliografía/ 310

Capítulo 18

Salud reproductiva/ 311
Introducción / 311
Anticoncepción hormonal femenina/ 311
Estrógenos/ 312
Progestágenos/ 313
Contraceptivos hormonales/ 314
Terapia hormonal/ 318
Antiestrógenos/ 318
Clomifeno/ 325
Menopausia/ 328
Terapia hormonal sustitutiva/ 329
Climaterio masculino/ 332
Terapia hormonal sustitutiva/ 333
Difunción sexual erécter/ 333
Bibliografía/ 338

Capítulo 19

Osteoporosis/ 341

Introducción/ 341

Aspectos fisiopatológicos de la osteoporosis/ 342

Metabolismo del calcio en la osteoporosis/ 342

Vitamina D y sus derivados/ 343

Bibliografía/ 348

Capítulo 20

Dislipidemia/ 349

Metabolismo de los lípidos y su transportador, las lipoproteínas/ 350

Metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad/ 351

Metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad/ 351

Metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad/ 354

Bibliografía/ 371

Parte 6

Fármacos que actúan sobre el sistema hemolinfopoyético/ 373

Capítulo 21

Sistema hemolinfopoyético/ 373

Antianémicos y otros hematínicos/ 373

Hierro y sus sales/ 373

El hierro en el hombre/ 373

Requerimientos de hierro. Hierro dietético/ 374

Deficiencia de hierro/ 375

Vitamina B12 y ácido fólico / 377

Isomerización de la metilmalonil CoA a succinil CoA / 378

Ácido fólico/ 380

Factores de crecimiento hematopoyéticos/ 382

Bibliografía/ 383

Parte 7

Fármacos que modifican la respuesta inmunológica/ 385

Capítulo 22

Inmunomoduladores/ 385

Terapia inmunosupresora de las enfermedades autoinmunes/ 385

Esteroides corticosuprarrenales/ 388

Citotóxicos/ 392

Anticuerpos específicos/ 396

Inmunodeficiencias y agentes inmunoestimulantes/ 398

Terapia de restitución/ 398

Fármacos inmunoestimulantes inespecíficos/ 399

Fármacos inmunoestimulantes específicos/ 400

Agentes sintéticos/ 405

Inmunoestimulantes específicos/ 406

Bibliografía/ 407

Parte 8

Fármacos que actúan sobre los principales agentes biológicos que afectan al hombre/ 409

Capítulo 23

Antibacterianos/ 409

Introducción/ 409

Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana/ 413

Antibióticos betalactámicos/ 414

Cefalosporinas/ 418

Otros antibióticos betalactámicos/ 420

Inhibidores de la síntesis proteica a nivel ribosomal/ 422

Aminoglucósidos/ 423

Tetraciclinas/ 426

Aminociclitoles/ 427

Macrólidos/ 427

Lincosamidas/ 428

Estreptograminas/ 430

Fusidanos/ 430

Oxazolidinonas/ 430

Cetólidos/ 430

Alteran la síntesis o el metabolismo de los ácidos nucleicos/ 430

Quinolonas/ 431

Rifamicinas/ 432

Nitroimidazoles/ 433

Alteran la permeabilidad de la membrana/ 434

Polipéptidos/ 434

Bloqueadores de la síntesis del ácido fólico/ 434

Sulfamidas/ 434

Diaminopirimidinas/ 435

Otros antibacterianos/ 436

Nitrofuranos/ 436

Bibliografía / 441

Capítulo 24

Infecciones por micobacterias/ 443
Micobacterias: tuberculosis y lepra 3/ 443
Tuberculosis/ 443
Fármacos/ 443
Esquema actual de tratamiento antituberculoso/ 447
Lepra/ 448
Esquema actual de tratamiento antileproso/ 451
Bibliografía/ 451

Capítulo 25

Antivirales y SIDA/ 453
Introducción/ 453
Otros antivirales/ 458
Antirretrovirales y SIDA/ 462
Replicación viral/ 463
Tratamiento/ 463
Resistencia a los antirretrovíricos/ 467
Estrategias terapéuticas/ 467
Bibliografía/ 470

Capítulo 26

Antimicóticos/ 471
Introducción/ 471
Antibióticos/ 474
Azoles/ 476
Alilaminas/ 479
Pirimidinas fluoradas/ 480
Equinocandinas/ 480
Otros/ 481
Pramicidinas y benanomicinas/ 482
Péptidos catiónicos/ 482
Estrategias terapéuticas/ 482
Terapias combinadas/ 484
Bibliografía/ 484

Capítulo 27

Fármacos utilizados en las infecciones causadas por protozoos y helmintos/ 485
Introducción/ 485
Drogas antiprotozoarias/ 487
Tripanosomosis africana (enfermedad del sueño)/ 487
Tripanosomosis americana. Enfermedad de Chagas/ 489
Leishmanosis/ 489
Toxoplasmosis/ 490
Cryptosporidiosis/ 492
Giardiosis/ 492
Amebiasis/ 492
Babesiosis/ 494
Trichomonosis/ 494
Neumocistosis / 494
Blastocitosis/ 494
Ciclosporosis / 494
Fármacos antiprotozoarios/ 496
8-hidroxiquinolinas/ 497
Antibióticos contra protozoarios/ 501
Drogas antihelmínticas/ 502
Cestodes/ 502
Teniosis por *Taenia solium* y *Taenia saginata*/502
Cisticercosis/ 502
Equinococosis/ 503
Difilobotriosis/ 503
Nematodos/ 503
Filariosis linfática/ 505
Oncocercosis/ 506
Mansonelosis/ 506
Loaosis/ 506
Dracunculosis/ 506
Triquinosis/ 506
Capilariosis intestinal / 507
Angiostrongilosis/ 507
Ascariosis/ 507
Tricocefalosis/ 507
Oxiurosis/ 508
Estrongiloidosis/ 508
Uncinariosis/ 508
Toxocariosis/ 509
Síndrome de larva migrans cutánea/ 509
Trematodos/ 509
Esquistosomosis/ 510
Fasciolosis/ 510
Fármacos antihelmínticos/ 511
Drogas contra el paludismo/ 515
Introducción/ 515
Agentes etiológicos/ 515
Ciclo de vida/ 516
Tratamiento del paludismo/ 522
Drogas antipalúdicas/ 525
Fármacos antibacterianos en la quimioterapia antipalúdica/ 530
Sulfonamidas/ 530
Bibliografía / 530

Capítulo 28

Antisépticos y desinfectantes/ 531
Introducción/ 531
Bibliografía/ 536

Parte 9

Fármacos que actúan sobre el riñón y tracto urinario/ 537

Capítulo 29

Infecciones del tracto urinario/ 537
Introducción/ 537
Sulfonamidas/ 538
Sulfonamidas y combinaciones/ 540
Fluorquinolonas/ 541
Antisépticos urinarios/ 544
Agentes acidificantes/ 545
Betalactámicos/ 545
Inhibidores de betalactamasas asociados a betalactámicos/ 546
Cefalosporinas/ 546
Carbapenémicos/ 547
Monobactamas/ 547
Aminoglucósidos/ 548
Glucopéptidos/ 549
Bibliografía/ 549

Capítulo 30

Incontinencia urinaria/ 551
Introducción/ 551
Medicamentos para tratar la inestabilidad del detrusor/ 553
Medicamentos para tratar la incompetencia del esfínter uretral/ 556
Bibliografía/ 557

Capítulo 31

Hiperplasia benigna prostática/ 559
Introducción/ 559
Medicamentos que inhiben la actividad androgénica/ 560
Análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante/ 562
Medicamentos que bloquean la actividad alfa adrenérgica/ 562
Preparados fitoterapéuticos/ 566
Bibliografía/ 567

Parte 10

Otros grupos farmacológicos/ 569

Capítulo 32

Medicamentos para tratar las neoplasias malignas/ 569
Fármacos antineoplásicos/ 569
Características del paciente/ 571
Características del tejido tumoral/ 571
Toxicidad general del medicamento indicado/ 572
Características farmacológicas de algunos citostáticos de uso frecuente/ 575
Agentes alquilantes/ 575
Antimetabolitos/ 575
Productos naturales/ 577
Antibióticos/ 577
Agentes diversos/ 578
Hormonas y sus antagonistas/ 578
Estrategias actuales y futuras/ 579
Bibliografía/ 580

Capítulo 33

Terapia génica/ 581
Introducción/ 581
Estrategias terapéuticas/ 581
Terapia génica *in vitro*/ 581
Terapia génica *in vivo*/ 582
¿Terapia génica *in vivo* o *in vitro*?/ 582
Terapia génica en la cura del cáncer/ 583
Terapia génica en infección por el virus de inmunodeficiencia humana/ 583
Perspectivas futuras / 584
Bibliografía/ 584

Capítulo 34

Vacunas/ 585
Introducción/ 585
Apuntes históricos sobre la vaccinología/ 586
Definiciones/ 587
Generalidades de la respuesta inmune/ 588
Determinantes de la respuesta inmune/ 592
Adyuvantes para vacunas/ 596
Vacunas/ 597
Diferencias entre los sistemas de vigilancia de los EASIs y las reacciones adversas a medicamentos/ 605
Consideraciones prácticas en la aplicación de las vacunas/ 605
Inmunización en poblaciones especiales/ 608
Perspectivas futuras en desarrollo de la vaccinología/ 610
Bibliografía/ 610

Capítulo 35

Accidentes y otras lesiones/ 611
Intoxicaciones. Venenos y antidotos/ 611
Evaluación inicial y prioridades terapéuticas/ 613
Prevención de la absorción del tóxico. Medidas para disminuir la absorción/ 615
Medidas para aumentar la eliminación/ 617
Algunas intoxicaciones especiales/ 626
Bibliografía/ 631
Siglas y abreviaturas empleadas/ 632

PARTE 1

Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central

Capítulo 1

Psicofármacos

Nancy Yodú Ferral

Introducción

Las sustancias psicoactivas se han utilizado, históricamente, por individuos sanos y enfermos. En los primeros para alterar la conducta y los sentimientos con fines religiosos, ceremoniales o recreativos, y en los segundos para mitigar los efectos del estrés, la ansiedad, el insomnio, la depresión y otros trastornos mentales.

Estimaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que hoy día 12 % de la carga global de las enfermedades se debe a trastornos mentales y de la conducta; sin embargo, solo una minoría de los afectados -incluso en el mundo desarrollado- recibe un tratamiento básico, adecuado y prescrito por un facultativo. Coopera con esto la excesiva promoción por la industria farmacéutica de los psicofármacos, que exagera los efectos reales, estimula la automedicación, favorece la "medicalización de la sociedad" y con ello una consecuente generalización del uso irracional de estos.

Al prescribir los psicofármacos, se debe también tener presente el componente étnico del paciente, aspecto importante y novedoso, revelado por la etnofarmacología. Así los asiáticos e hispánicos, responden a dosis menores que los caucásicos, puesto que los primeros alcanzan concentraciones picos más rápido. También estos tienen mayor sensibilidad y más reacciones adversas a los psicofármacos. Se ha referido una relativa mayor sensibilidad a los efectos extrapiramidales (EEP) en enfermos de origen chino y a los efectos terapéuticos del litio en afroamericanos. Lo anterior posiblemente se relacione con variaciones farmacogenéticas entre ellos.

Resulta importante además considerar las alternativas no farmacológicas para el tratamiento del paciente, pues con frecuencia ante síntomas de ansiedad, insomnio, depresión y otros, los médicos prefieren indicar fármacos, en vez de buscar la causa y solución de esta.

Cuando sea necesario administrar fármacos, se deberá tener presente variables como duración del tratamiento, farmacocinética, farmacogenética, perfil de beneficio/riesgo y beneficio/costo entre otras.

Clasificación de los psicofármacos

Los fármacos psicotrópicos o psicofármacos mediante su acción sobre el sistema nervioso central (SNC) modifican la conducta de los individuos, alivian la sintomatología de los trastornos mentales y favorecen el reajuste psicológico y social. Son usados, fundamentalmente, en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, pero tienen también otros usos. Como psicotrópicos se incluyen a menudo sustancias psicotóxicas (opiáceos, marihuana, alucinógenos, alcohol, café, tabaco, etc.) y otros agentes que pueden producir manifestaciones psiquiátricas (antihipertensivos, psicoestimulantes, esteroides, glucósidos cardíacos, etc.) que no serán objetivo de este capítulo. Se estudiarán solo los psicofármacos que subclasifican como ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos, antipsicóticos y antimaníacos, con una breve referencia a los psicoestimulantes. Esta clasificación no significa que la prescripción se restrinja a la acción que los denomina o solo para pacientes con trastornos psíquicos.

Hipótesis biológicas de las enfermedades mentales

La aparición de fármacos, relativamente, eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia, los trastornos maníacodepresivos y el descubrimiento de sustancias psicoactivas que imitan algunos síntomas de estas enfermedades, estimuló el nacimiento de hipótesis biológicas para explicar su patogenia.

Mecanismos hipotéticos involucrados en los trastornos de ansiedad. La ansiedad se relaciona entre

otros factores con: sobreactividad de los sistemas adrenérgicos del SNC, aumento del tono simpático (por aumento de la liberación de catecolaminas, serotonina y dopamina), desregulación de los sistemas serotoninérgicos y disminución del ácido gammaamino butírico (GABA) a nivel central.

Teorías neurobiológicas de la depresión y la manía. La hipótesis de las monoaminas de los síndromes depresivos (Schildkraut, 1965), plantea que en algunos sitios del cerebro existe un déficit funcional de transmisores monoamínicos: noradrenalina (NA) y 5 hidroxitriptamina o serotonina (5HT) y en la manía un exceso funcional. Aunque la manipulación farmacológica de la transmisión monoaminérgica persiste como el enfoque terapéutico más exitoso en pacientes depresivos, no hay evidencias directas al medir receptores monoamínicos en tejidos cerebrales *posmortem* y los resultados son inconsistentes y equívocos. Se conoce la reducción en la actividad de la monoaminooxidasa (MAO) plaquetaria en pacientes deprimidos, pero no hay evidencias de que la actividad MAO anormal esté involucrada en la patogenia de la depresión.

La teoría biológica tampoco explica la rápida aparición de las acciones bioquímicas de los antidepresivos, mientras que sus efectos antidepresivos toman días o semanas para presentarse, sugiriendo que los cambios secundarios, adaptativos en el cerebro, son más responsables que los cambios primarios de la mejoría clínica con estos fármacos.

Otros factores biológicos predisponentes al desarrollo de depresión. Déficit de la actividad serotoninérgica presináptica; alteraciones en los receptores possinápticos $5HT_{1A}$ y aumento de la densidad de receptores $5\text{-}HT_2$ cerebrales; hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con alteración de la retroalimentación negativa que ejercen los glucocorticoides endógenos; conexiones recíprocas entre el sistema serotoninérgico y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; disminución de factores tróficos, principalmente factor neutrófilo derivado del cerebro, que favorece la muerte celular programada (apoptosis) e inhibición de la resiliencia y la neurogénesis.

Teorías de la esquizofrenia. La esquizofrenia de causa desconocida se considera más como un desorden del neurodesarrollo que un desorden neurodegenerativo, donde se involucran una combinación de factores genéticos y ambientales.

Teoría de la dopamina (1965). Se apoya en evidencias indirectas farmacológicas, de que ocurre hiperactividad dopaminérgica en los receptores D_2. Otros transmisores como serotonina (5HT), noradrenalina (NA) y glutamato (excitatorio en neuronas gabaérgicas), interactúan con la vía dopaminérgica y pueden tener relación con la acción de los antipsicóticos y la causa de la esquizofrenia. Un posible efecto modulador de la 5HT en la vía dopaminérgica se ha postulado, pues muchos antipsicóticos, además de ser bloqueadores dopaminérgicos, son antagonistas $5HT_2$. La afinidad por los receptores $5HT_2$ es característica de los antipsicóticos *atípicos*, que según los mensajes promocionales provocan menos EEP que los primeros compuestos selectivos dopaminérgicos, de ahí su ventaja terapéutica. En la actualidad esto se discute, dado que los mismos obvian los efectos metabólicos de los atípicos.

Se pensó que el bloqueo de receptores $5HT_2$, tal vez pudiera contrarrestar los efectos colaterales indeseados asociados al antagonismo del receptor D_2.

La teoría de la hiperactividad dopaminérgica de la esquizofrenia resulta en una sobresimplificación de la patogenia de esta, aunque provee la mejor estructura para entender la acción de los antipsicóticos.

Medicamentos para la ansiedad y los trastornos del sueño

La ansiedad es un mecanismo psicobiológico adaptativo para la supervivencia, ante las amenazas ordinarias del ambiente. Puede ser normal y estar relacionada con cierto grado de miedo en concordancia con la situación que lo provoca. Se caracteriza por aprensión difusa, indiferenciada generalizada ante una amenaza inespecífica, originada por algún conflicto. La persona puede tener síntomas de somatización, como dolor de estómago o cabeza, sequedad bucal, sudación y otros.

La ansiedad patológica es una respuesta disfuncional, basada en la sobreestimación del grado de peligro y una subestimación de las habilidades o recursos personales para afrontarlo, que puede generar los trastornos de ansiedad. Estos incluyen: trastornos de ansiedad generalizada (TAG), trastornos de pánico, fobias, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos por estrés postraumático o agudo y trastornos por enfermedades médicas o inducidos por sustancias. En niños y adolescentes, la ansiedad puede comprometer el desempeño escolar y deportivo y manifestarse como

preocupación excesiva por eventos catastróficos o marcado perfeccionismo.

El etanol, uno de los sedantes más antiguos, no se prescribe como tal por provocar dependencia. El paraldehído, el hidrato de cloral y los barbitúricos, fueron desplazados a partir de los años 50 por las benzodiazepinas (BDZ). Estas últimas se sitúan en la actualidad como los ansiolíticos más usados por su seguridad y eficacia en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y el insomnio.

Clasificación de los ansiolíticos y sedantes:

1. Benzodiazepinas:
   a) Potentes: clonazepam y alprazolam.
   b) Mediana potencia: diazepam, clorodiazepóxido, lorazepam y midazolam.
   c) Baja potencia: oxazepam.
2. No benzodiazepinas:
   a) Azapironas: agonistas de receptores 5 HT_{1A}: buspirona (pobre efecto sedante).
   b) Ciclopirrolonas: zoplicona y suriclona.
   c) Imidazopiridinas: zolpidem y alpidem.
   d) Betacarbolinas (abecarnil).
   e) Antagonistas beta.
   f) Agentes misceláneos: paraldehído, hidrato de cloral, benacticina, benzoctamina meprobamato y antihistamínicos sedantes (difenhidramina).

Benzodiazepinas

Son de los grupos más prescritos de la farmacopea, poseen un anillo benceno fusionado con un anillo de diazepina, lo que les da su nombre. La primera BDZ fue el clorodiazepóxido (1961). Las diferentes BDZ son similares en sus acciones farmacológicas, aunque se ha reportado cierto grado de selectividad respecto a los 2 tipos de receptores sobre los que ellas actúan (Fig. 1.1). El clonazepam, por ejemplo, es anticonvulsivo, pero con efecto sedante menos marcado.

Efectos farmacológicos. Los más importantes se describen en el SNC (en paréntesis el receptor con el



*Media efectos: sedante, amnesia retrógrada, y anticonvulsivante (parcial), tolerancia y abstinencia.

** Media: acción ansiolítica, miorrelajante, miedo y la potenciación con alcohol.

Fig. 1.1. Sitio receptores benzodiacepínicos. Existen 2 clases de receptores para las BZD en el cerebro (BZ_1 y BZ_2) que dependen de una clase de fármacos tipificados por el zolpidem, que es BZ_1 selectivo y ejerce efecto sedante y ansiolítico, pero carece de propiedades anticonvulsivas y relajantes muscular. Hay evidencias de que los receptores BZ_1 y BZ_2 representan ensamblajes de diferentes subunidades (á) y (ã). El receptor BZ_1 denominado también ω_1 es característico del cerebelo, los tipos ω_2 menos predominantes en el SNC y ω_3 se encuentran en tejidos periféricos, entre ellos el hígado. No está claro la posible existencia de un péptido endógeno para los receptores de las BZD cuya función sea regular la acción del GABA.



Fig. 1.2. Mecanismo y sitio de acción de las benzodiacepinas.
a) Mediante el sitio benzodiacépinico (BZ), las BZD actúan selectivamente en los receptores $GABA_A$ produciendo un fenómeno alostérico o cooperativo que potencia la actividad del GABA (neurotransmisor inhibidor) al unirse este a su receptor, aumentando la frecuencia de apertura del canal del cloro (Cl^-), que median la respuesta sináptica inhibitoria rápida, esto lo hacen sin afectar significativamente la conductancia, ni la duración de cada apertura. El efecto de las BZD sobre el GABA alcanza su máximo a bajas concentraciones y se reduce cuando las concentraciones aumentan, por lo que es posible que otros mecanismos contribuyan a su efecto completo.
b) El receptor $GABA_A$ es un ligando de compuerta del canal iónico, consistente en un ensamblaje pentamérico de subunidades. La unión del GABA requiere de las subunidades á y â, mientras que la unión de las BZD requiere de unidades á y ã. La transmisión sináptica mediada por $GABA_A$ se potencia por BZD en algunas partes del cerebro y no en otras, estas diferencias pudieran reflejar los diferentes patrones de expresión de las subunidades. Existen 2 conformaciones diferentes del receptor para las BZD (A y B). Solo una (A) se puede unir a la molécula del GABA y abrir el canal del cloro. Se postula que las BZD se unen preferencialmente a la conformación A, incrementando la sensibilidad al GABA. Los agonistas inversos se unen selectivamente a la conformación B y tienen efecto opuesto, produciendo aumento de la ansiedad y convulsiones. El antagonista competitivo flumazenil se une igualmente a A y B, en consecuencia antagonizan los efectos tanto de los agonistas clásicos como de los agonistas inversos.



Fig. 1.3. Acciones mediadas por los sitios receptores benzodiacepínicos de las benzodiazepinas.

Tabla 1.1. Características de las benzodizepinas

Fármaco	Tiempo de vida medio del compuesto original (horas)	Metabolito activo (tiempo de vida medio del metabolito)	Duración de acción	Principales usos
Triazolam*	2-4	Derivado hidroxilado (2)	Ultracorta Menos de 6	Hipnótico* (insomnio)
Midazolam	1,2 - 2,5			Intravenoso como premedicación anestésica
Zolpidem **	2	No	Ultracorto ~ 4 h	Hipnótico
Lorazepam	8-12	No	Corto (12-18 h)	Ansiolítico, hipnótico premedicación anestésica
Oxazepam	8± 2,4	-	-	Ansiolítico
Temazepam	11± 6	-	-	Insomnio
Alprazolam	6 - 12	Derivado hidroxilado (6)	Medio (24 h)	Ansiolítico, agorafobia y antidepresivo
Nitrazepam	16-40	No	Medio	Hipnótico y ansiolítico
Diazepam	20-40	Nordazepam (60)	Largo (24-48 h)	Ansiolítico, relajante muscular. Diazepam i.v. es anticonvulsivo
Clorodiazepóxido	10±3,4			
Flurazepam	74±24	Desmetil-flurazepam (60)	Largo	Ansiolítico
Clonazepam	50	No	Largo	Anticonvulsivo, para el pánico y ansiolítico (especialmente en la manía)

* Triazolam: retirado del Reino Unido debido a sus efectos colaterales.
** Zolpidem: no es una benzodiazepina, pero actúa en igual sitio.
Adaptado de la traducción: Tabla 33.1, Cap. 33. P*harmacology*, Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., 4th. ed., 1999.

Tabla 1.2. Clasificación de los ansiolíticos según su vida media

Vida media larga (mayor o igual 24 h)	Vida media intermedia (de 6 a menos de 24 h)	Vida media breve (de 2 a 5 h)
Clorodiazepóxido	Bromazepam	Alprazolam
Diazepam	Lorazepam	Triazolam
Flunitrazepam	Oxazepam	Zolpidem
Nitrazepam	Temazepam	Zoplicona
Medazepam	Estazolam	Midazolam
Flurazepam	Flunitrazepam	Brotizolam
Quazepam	Lormetazepam	

que se cree estén relacionados estos efectos) e incluyen: efecto ansiolítico (se cree que no se desarrolla tolerancia) (BZ_2); sedación (BZ_1); hipnóticos (nitrazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, loprazolam y midazolam); anticonvulsivo (clonazepam y diazepam intravenoso para el estatus epiléptico) (BZ_1) y relajantes musculares (BZ_2).

Las BDZ disminuyen el tiempo para quedarse dormido y aumentan la duración total del sueño en individuos que duermen menos de 6 h en la noche, pero estos efectos declinan cuando son tomadas regularmente por 1 o 2 semanas. Su efecto relajante muscular, sin pérdida en la coordinación, es por acción central e independiente de su efecto sedante.

Mecanismo de acción. El receptor central de las BDZ, sitio BZ, también llamado receptor omega (ω) es el sitio del receptor para el GABAa y está relacionado con sus acciones fundamentales (Figs. 1.2 y 1.3).

Farmacocinética. Las diferencias farmacocinéticas entre las BDZ son más importantes en la clínica, que su perfil de actividad y permiten la orientación para su selección. Las características de algunas se reflejan en las tablas 1.1 y 1.2.

Absorción. Completa por vía oral (v.o.). El pico de concentración se alcanza alrededor la hora de su administración. La absorción es rápida en diazepam y medazepam; intermedia en clorodiazepóxido y nitrazepam y lenta en temazepam, oxazepam y lorazepam.

La vía intramuscular (i.m.) resulta en absorción más rápida, pero más irregular. Las BDZ como el flurazepam llegan a circulación solo como metabolitos activos.

Distribución. Se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas y su alta liposolubilidad se relaciona con su cúmulo gradual en la grasa corporal; en consecuencia su volumen de distribución es alrededor de 1 L/kg de peso corporal para la mayoría de las BDZ, y se incrementa en los ancianos. La redistribución es más rápida para las más liposolubles. La concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es similar a la del plasma.

Metabolismo. Metabolizadas ampliamente por sistemas microsomales hepáticos. Muchos de sus metabolitos activos se biotransforman más lentamente, por lo que la duración del efecto puede guardar poca relación con el tiempo de vida media ($t_{½}$). Estas reacciones suelen reducirse en ancianos, donde se afectan la frecuencia de reacciones oxidativas más que las de conjugación. Las BDZ de larga duración (usadas como hipnóticos o ansiolíticos), incrementan su acción con la edad del paciente y es común el desarrollo insidioso de somnolencia y confusión por estas razones.

Excreción. Excretadas como glucurónidos en la orina. También se eliminan por la leche materna. La duración de acción de las BDZ es muy variable y pueden clasificarse en de duración corta, media y larga (Tabla 1.2). En la práctica las de eliminación rápida, pueden traer como desventaja el insomnio matutino y mayor probabilidad de insomnio de rebote. Si se escogen buenos regímenes de dosificación pueden usarse con eficacia BDZ de eliminación lenta.

Efectos indeseables. Frecuentes. El más frecuente es la sedación excesiva junto a mareos, fatiga y ataxia relacionados con dosis elevadas, el tiempo de administración y la edad del paciente. Otros: somnolencia diurna, déficit de la capacidad de atención, concentración y alteración de algunas funciones cognitivas, se manifiestan principalmente durante la primera semana de tratamiento.

Ocasionales. Vértigo, confusión sobre todo con las de acción ultracorta (triazolam,) más frecuente en ancianos y se relacionan con incremento del riesgo de caídas y fracturas de la cabeza del fémur, depresión mental, náuseas, obnubilación, diplopía, hipotensión, cefalalgia, dificultades amnésicas, que afectan la memoria de fijación, anterógrada, más frecuente con BDZ potentes y de $t_{½}$ ultracorta (triazolam).

Raros. Íctero, trastornos hematológicos, reacciones de hipersensibilidad.

Otros. Aparece tolerancia al efecto inductor del sueño (menor que con barbitúricos). No está claro si la tolerancia al efecto ansiolítico es significativa.

Farmacodependencia de baja incidencia, por el uso crónico, siendo esta su principal limitación. Es común después del uso de BDZ, presentándose un síndrome de abstinencia tras la supresión brusca del fármaco (que se inicia en horas del retiro de las de acción corta y después de 3 semanas para las de acción más prolongada).

Síndrome de retirada de comienzo lento y menos intenso que con barbitúricos, se debe al $t_{½}$ prolongado de la mayoría de las BDZ. La dependencia psicológica severa, no es un problema mayor. Entre sus síntomas: ansiedad, depresión, trastornos de la concentración, insomnio, cefalea, vértigos. Antes de suspenderlas se aconseja reducirlas gradualmente.

El rango de dosis se muestra en la tabla 1.3. El riesgo de dependencia asociado a la duración del tratamiento, es nulo con menos de 4 meses de tratamiento, aumentado proporcionalmente con el tiempo (Tabla 1.4).

Tabla 1.3. Rango de dosis de los ansiolíticos para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio

Benzodiacepina	Rango de dosis ansiolítica (mg/día) *	Rango de dosis hipnótica (mg/día)*	Presentación (mg/unidad)
Clorodiazepóxido	15-50 (máximo 100)	15-100 (y una toma nocturna) Ancianos o debilitados: 5	Tableta: 5 Ámpula: 10
Diazepam	5-10 (máximo 40)	5-40 (y una dosis nocturna)	Tableta: 5 Ámpula: 10
Nitrazepam	-	10	Tableta: 5
Alprazolam **	0,50- 0,75- 1,5 (máximo 4)	-	Tableta: 0,25; 0,50 y 1, 2
Triazolam	-	0,25- 0,50	Tableta: 0,125
Buspirona	20-30 (máximo 60)	-	Tableta: 10

* Las dosis diarias deben repartirse de 2 a 4 porciones al día. Las dosis son para adultos o adolescentes.
** Eficaz en los trastornos de pánico.

Adaptado de la tabla tomada de: Boletín de Información Terapéutica para la APS, Boletín 7, enero-febrero, 1998.

Tabla 1.4. Riesgo de dependencia de benzodiacepinas y duración del tratamiento

Duración del tratamiento	Riesgo
Menos de 4 meses	Ninguno
5-12 meses	5-10 %
2-4 años	25-45 %
6-8 años	Aproximadamente 75 %

Tomado de: Boletín de Información Terapéutica para la APS, Boletín 7, enero-febrero, 1998.

Toxicidad aguda por sobredosis. Las BDZ, usadas con frecuencia para fines suicidas, tienen como ventaja, su margen de seguridad amplio, por lo que rara vez son mortales aun a altas dosis, a menos que se tomen con otras sustancias depresoras del SNC (alcohol), que pueden causar depresión respiratoria severa.

Interacciones. Salvo las farmacodinámicas, son mínimas y de poca repercusión clínica.

Antihistamínicos, ATC, barbitúricos y etanol: depresión del SNC; eritromicina, isoniacida y omeprazol, prolongan los efectos del diazepam; cimetidina, anticonceptivos orales, itraconazol fluconazol y fluoxetina inhiben el metabolismo hepático de las BDZ (aumentan su toxicidad); clozapina: casos aislados de colapso cardiorrespiratorio por mecanismo desconocido y levodopa: reduce su efecto antiparkinsoniano por mecanismo desconocido.

Usos. Hipnóticos (BDZ de $t_{½}$ breve, aumentan la posibilidad de abuso y la gravedad de la abstinencia, indicarlo 1-2 h antes de dormir); ansiolíticos (las de $t_{½}$ prolongado, mayor riesgo de déficit neuropsicológico por acumulación, generalmente una sola dosis al día); para tratar los síntomas de abstinencia del alcohol (diazepam); como premedicación anestésica o en la anestesia; anticonvulsivos (las de $t_{1/2}$ prolongado); relajantes musculares; ante manifestaciones de depresión (usar alprazolam, aunque actualmente se cuestiona su efecto antidepresivo); en el tratamiento del trastorno de pánico logran efecto similar a diversos agentes antidepresivos (alprazolam, clonazepam y lorazepam) y no hay diferencias comprobables en actividad hipnótica y ansiolítica entre las BDZ. Solo existen diferencias en cuanto a dosis y farmacocinética (como se mostró en la tabla 1.1) que condicionan el inicio y duración del efecto.

Contraindicaciones absolutas. Miastenia gravis, hipersensibilidad, hipercapnia, glaucoma de ángulo estrecho, hepatopatías con cambios enzimáticos.

Contraindicaciones relativas (valor relación riesgo/beneficio). Asociación con depresores centrales, hipotonía muscular, glaucoma de ángulo abierto, apnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), depresión respiratoria, insuficiencia hepática y renal, niños, ancianos, deterioro intelectual, daño cerebral orgánico, adicción a drogas, porfiria, embarazo y lactancia.

Precauciones. No hacer actividades de riesgo ante compromiso de la atención, por posibilidades de accidentes.

Poblaciones especiales. En los ancianos o pacientes con trastornos hepáticos es preferible la prescripción de oxazepam (dosis pequeñas y divididas, por su breve duración de acción y su eliminación por conjugación directa). Las diferencias farmacocinéticas de los hipnóticos en los ancianos (por reducción del agua corporal, disminución de la función renal, aumento de la grasa corporal), hacen que las BDZ tengan $t_{1/2}$ más prolongado. El diazepam, cuadriplica el valor del $t_{1/2}$ y se aconseja usar dosis bajas (2-2,5 mg oral en 1 o 2 tomas).

El diazepam clasifica (riesgos en el embarazo) en la categoría D de la *Food and Drug Administration* (FDA), excepto el fluracepam y triazolam, que se consideran X. En el primer trimestre se han descrito malformaciones cardiovasculares y urogenitales, en el segundo y tercero depresión respiratoria y nerviosa, atonía muscular y síndrome de abstinencia en el neonato. Sin embargo, algunos estudios no han encontrado relación causal. Cuando se administran dosis de diazepam mayores que 30 mg, i.m. o i.v., a mujeres dentro de las 15 h anteriores al parto o durante este, el neonato puede desarrollar depresión respiratoria leve, apnea, hipotonía, hipotermia, aversión hacia el alimento o alteración de la respuesta metabólica al estrés por frío. Su ingestión en el último mes del embarazo puede estar asociado con síndrome de retirada neonatal y síndrome de niño *floppy* (blando). El diazepam por su rápida transferencia placentaria y significativa recaptación debe ser evitado durante el embarazo y la lactancia.

Presentación, vías administración y rango de dosis. Ver la tabla 1.3.

A continuación se resumen los e*fectos indeseables de mayor importancia con las BDZ.*

Propios de la extensión de sus acciones farmacológicas (somnolencia, ataxia, relajación muscular excesiva y efecto resaca).

Efectos paradojales. Más frecuentes en niños, ancianos, pacientes con trastornos de personalidad, hepáticos o daño cerebral orgánico.

Dificultades amnésicas (amnesia retrógrada con BDZ potentes y de acción ultracorta).

Tolerancia, abstinencia y farmacodependencia. Causados por sobredosificación (de importancia al unirse a otros depresores del SNC como el alcohol).

Embriotóxicos. Labio leporino, depresión respiratoria y síndrome de abstinencia posnatal.

Otros efectos adversos. Sequedad bucal, alergias, visión borrosa, cefalea, aumento de peso, astenia y trastornos gastrointestinales.

Buspirona

Originalmente estudiada como antipsicótico, apenas tiene efectos hipnóticos o tranquilizantes. Es de utilidad en los trastornos de ansiedad o disforia de intensidad moderada, aunque menos eficaz que las BDZ. No induce extrapiramidalismo, ni interactúa con los sitios de unión para las BDZ, no facilitan la acción del GABA, ni es anticonvulsiva, ni produce tolerancia, abstinencia, sedación o incoordinación motora. Tiene propiedades antidopaminérgicas débiles, pero difiere de los neurolépticos y los sedantes tipos BDZ.

Su mecanismo ansiolítico no está claro y es probable que sus acciones estén relacionadas con su especificidad como agonista para los receptores 5 HT_{1A} y los receptores presinápticos inhibitorios, reduciendo así la liberación de 5HT y otros mediadores. Inhibe la actividad noradrenérgica de neuronas del *locus coeruleus* e interfiere así con la reacción del despertar.

Sus efectos tardan de 2 a 3 semanas en aparecer, sugiriendo un mecanismo de acción indirecto más complejo. A diferencia de las BDZ potentes y de ciertos antidepresivos, es inefectiva en controlar los ataques de pánico, tampoco es de utilidad en los trastornos obsesivos compulsivos y en la hiperactividad con déficit de atención.

La buspirona, ipsapirona, tiaspirona y gepirona tienen efectos colaterales agudos diferentes de las BDZ. Sus principales efectos colaterales son: náuseas, mareos, cefaleas e intranquilidad, los que parecen ser menos problemáticos que los producidos por las BDZ.

Barbitúricos

Hasta 1960 eran el grupo más usado en la clínica de hipnóticos y sedantes depresores del SNC, con efecto similar a los inhalantes anestésicos, pero en la actualidad no se aconsejan como tal. Son inductores del sueño, menos seguros que las BDZ, al causar muerte por depresión cardiovascular y respiratoria, si se administran a dosis altas. Ocasionalmente el pentobarbital y similares barbitúricos típicos, con duración de acción de 6 a12 h, son todavía usados para el insomnio o como ansiolíticos. Los barbitúricos de mayor uso son aquellos con propiedades específicas, como el fenobarbital usado como anticonvulsivo y el tiopental como anestésico intravenoso. Comparten con las BDZ su capacidad de incrementar la acción del GABA, pero se unen a un sitio diferente del canal cloro/receptor-GABA. La principal desventaja de los barbitúricos, aparte del riesgo de sobredosificación peligrosa, es que inducen un alto grado de tolerancia, dependencia, así como la síntesis de la enzima citocromo P450 hepática y enzimas conjugadoras,

incrementando la frecuencia de degradación metabólica de muchos otros fármacos, lo que lleva a elevar el número potencial de interacciones.

Fármacos ansiolíticos potenciales y otros en desuso

Para seleccionar un fármaco debe valorarse siempre el perfil riesgo/beneficio. Por esto no existen razones suficientes para usar como ansiolíticos, los barbitúricos, paraldehído, glutetimida, meprobamato, y otros hoy ya obsoletos. Las acciones farmacológicas de estos son similares a las de los barbitúricos, excepto para el meprobamato, que comparte los efectos indeseables del SNC señalados para las BDZ y además presentan con frecuencia otros efectos indeseados. Entre otros fármacos potencialmente ansiolíticos se encuentran:

1. Compuestos no benzodiacepínicos: betacarbolinas, imidazopiridinas (zolpidem), imidazopirimidinas, imidazoquinolonas y ciclopirrolonas (zoplicona).
2. Antagonistas de receptores 5 HT3 (ondansetrón): queda probar aun su eficacia en ensayos clínicos controlados (ECC).
3. Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluoxetina): antidepresivos, con eficacia en desórdenes ansiosos y ataques de pánico.
4. Antagonistas de neuropéptidos y colescitoquina (CCK).
5. Anticolinérgicos, antihistamínicos: algunos a dosis que producen sedación notable.
6. Propranolol y otros betabloqueadores: reducen los síntomas autonómicos que acompañan a fobias situacionales, pero no son eficaces en la ansiedad generalizada o el trastorno de pánico.
7. Antiadrenérgicos (clonidina): modifican la expresión autonómica de la ansiedad, pero su eficacia comprobada es para el tratamiento de trastornos graves de ansiedad.

La supresión del meprobamato en el control de la ansiedad, así como otros no barbitúricos, se debe a su tendencia a producir tolerancia, dependencia física, reacciones graves de abstinencia e intoxicación que ponen en peligro la vida del paciente cuando se toman en dosis excesivas.

Bases farmacológicas del tratamiento del insomnio

Se desconoce la función exacta del sueño, pero si es adecuado, mejora la calidad del estado de vigilia durante el día y se cree que tiene que ver con los procesos de restauración física y de consolidación del aprendizaje, por lo que es necesario, ante sus trastornos, emplear los hipnóticos,de manera racional. Existen controversias en cuanto al uso de BDZ, pero si está claro, que los efectos adversos deben ponderarse contra las secuelas del insomnio crónico. El insomnio basa su tratamiento en un diagnóstico apropiado y se considera como tal, cuando ocurre varias veces a la semana, durante un mes y es crónico si dura más de 3 meses. Puede ser de conciliación, si el paciente refiere demoras en dormirse; o de despertar precoz, si despierta muy temprano.

El tratamiento del insomnio se concentra en 2 aspectos:

1. Tratamiento farmacológico (empleo de hipnóticos de acción breve o prolongada).
2. Tratamiento no farmacológico.

El hipnótico ideal induciría sueño lo más similar en estructura al fisiológico, sin dejar secuelas al siguiente día (sedación sostenida o ansiedad de rebote), ni interactuaría con otros fármacos, su administración crónica no provocaría dependencia o insomnio de rebote al suspenderlo. La práctica de ejercicios moderados de manera regular cumple con todas estas condiciones, pero a veces no es eficaz por sí sola o puede estar limitada su ejecución en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria importante. El fármaco ideal como hipnótico, sería de inicio de acción rápido (que actúe a la hora de dormir) y de acción sostenida (facilite el sueño toda la noche). En teoría el triazolam es quien más se ajusta, mientras que por su lenta eliminación, el flurazepam no sería conveniente con este fin.

Al tratar el insomnio se considerarán:

1. Causas médicas específicas: el insomnio secundario a una enfermedad somática (diabetes, algias, hipertiroidismo, afecciones orgánicas cerebrales, etc.). En estos casos el tratamiento de elección será el de la enfermedad de base.
2. Los tratamientos no farmacológicos: resolver la mala higiene del sueño, eliminar la ansiedad generada por el querer quedar dormido, reajuste del reloj biológico, suprimir el consumo de alcohol y otras bebidas que contengan cafeína u otros estimulantes del SNC en horas de la tarde, la realización de ejercicios extenuantes o el empleo de medicamentos somníferos no prescritos por el galeno.

Las recomendaciones de tratamiento de diferentes causas del insomnio se reflejan en la tabla 1.5.

Los fármacos empleados para el tratamiento farmacológico del insomnio y la ansiedad son los mismos, las diferencias serán solo en cuanto a dosis y duración del tratamiento.

En el insomnio prolongado no se aconsejan las BDZ, pues pueden provocar cambios cognoscitivos. Las de acción prolongada, causan confusión e incrementos consecuentes de las caídas. Las de acción

Tabla 1.5. Fármacos que se deben indicar en casos específicos de insomnio

Causa del insomnio	Tratamiento sugerido
Enfermedades psiquiátricas	Tratamiento farmacológico específico
Depresión	Incluso los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden aliviarlo
Ansiedad	Si es necesario, preferible benzodiazepìnas de vida media larga
Psicosis aguda (esquizofrenia o manía)	Tratamiento específico Bloqueadores dopaminérgicos y como auxiliar las benzodiacepinas
Enfermedades médicas: ejemplos asma, enfermedad obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva.	Tratamiento de la enfermedad subyacente, a veces no es necesario el uso de hipnóticos
Dolor crónico (incluido el cáncer terminal)	Tratamiento adecuado del dolor, puede no requerir hipnóticos
Apnea del sueño	Contraindicados los hipnóticos
Mal manejo del sueño	Higiene del sueño, supresión de alcohol y bebidas con cafeína u otros estimulantes, ejercicios leves El uso habitual del tabaco altera el sueño
Percepción errónea del estado de sueño Dormidores breves constitucionales	Si no hay trastornos de la vigilia, el ánimo o el desempeño, no requieren tratamiento
Insomnio prolongado	Tratamiento no farmacológico: educación de la higiene del sueño Ejercicios adecuados Técnicas de relajación y métodos de modificación de conducta
Insomnio en ancianos	Valorar riesgo/beneficio de las benzodiazepinas Preferible las benzodiacepinas de vida media breve

breve, pueden causar ansiedad de rebote al día siguiente. Las BDZ empeoran la apnea del sueño, pues disminuyen el tono muscular de las vías respiratorias superiores y reducen la respuesta de excitación a la hipoxia. Con los hipnóticos de acción prolongada, la dosis que produce sueño placentero por una semana, puede causar confusión durante el día y amnesia a la tercera semana, a medida que sigue aumentando la concentración. En ocasiones con la edad se disminuyen las horas de sueño y ello no implica la necesidad de hipnóticos, los cuales pueden traer aparejados otros riesgos. Cuando un anciano toma por tiempo prolongado BDZ, su suspensión puede ser un proceso prolongado y laborioso.

Cualquier individuo tratado con hipnóticos por meses o años constituye un grupo problema.

Los hipnóticos que actúan en los receptores para las BDZ, se prefieren a los barbitúricos, en el tratamiento del insomnio, incluidos en estos la zoplicona ($t_{½}$ de 3,5 a 6 h) y el zolpidem ($t_{½}$ de 2 a 2,5 h), pues tienen mayor índice terapéutico, son menos tóxicos, tienen menor potencial de abuso y menores cambios en la estructura del sueño.

Se prefieren las BDZ de vida media breve, en pacientes con insomnio de conciliación, que no tienen ansiedad diurna, estas también son apropiadas en los ancianos. Si el paciente tiene ansiedad diurna se prefieren entonces las BDZ de vida media prolongada, estas son adecuadas también en pacientes tratados por depresión mayor.

Deberán evitarse el uso de meprobamato, barbitúricos y glutetimida para el tratamiento del insomnio, por sus riesgos incluidos el potencial de abuso y de sobredosificación. Tampoco es recomendable el uso del alcohol como hipnótico.

Algunos autores recomiendan el uso de antidepresivos en el tratamiento del insomnio crónico producto de un trastorno de ansiedad de larga duración, cuando este persiste luego de desaparecer el trastorno ansioso. Preferiblemente antidepresivos con mayor perfil sedante (mianserina, trazodona, nefazodona, mitarzapina) y en toma nocturna.

Medicamentos para los trastornos afectivos o emocionales

Los desórdenes afectivos están caracterizados más que por disturbios del pensamiento por cambios del estado de ánimo. Dentro de ellos se sitúan la depre-

sión mayor y la manía o la enfermedad maníaco-depresiva bipolar.

Depresión

Los episodios depresivos pueden ser precedidos por pródromos con manifestaciones de ansiedad y depresión moderada. La depresión evoluciona con algunos síntomas característicos, como: disforia, alteraciones del sueño y el apetito y ausencia de alegría o placer. Se conocen diferentes tipos de depresión, siendo la depresión mayor la forma más común. Es necesario diferenciar la depresión clínica, que puede requerir intervención farmacológica, de la tristeza o angustia. La depresión incluye desde trastornos leves hasta alteraciones psicóticas muy graves.

La depresión es infradiagnosticada e infratratada. A veces solo se identifican y tratan los síntomas en vez de realizar un abordaje completo del síndrome depresivo.

Existe una gran variabilidad de presentaciones de un estado depresivo. Se estima que 50 % de los pacientes con enfermedades psiquiátricas acude al médico con síntomas somáticos en lugar de depresión o confusión emocional y 50 % de los deprimidos, presentan una enfermedad concomitante, que puede evolucionar con un síndrome doloroso significativo o disminución funcional. El tratamiento de la depresión requiere un considerable apoyo familiar y social. La depresión puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente al final de la segunda década de la vida y en ancianos.

El riesgo de desarrollar depresión resulta de una compleja interacción entre: la susceptibilidad genética, la exposición ambiental, el tiempo de exposición y cambios a largo plazo en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Muchos pacientes y médicos creen equívocamente que la depresión es un hecho natural en personas con enfermedades graves o incapacitantes y que no requiere tratamiento, pero estos pacientes podrían beneficiarse en gran medida del tratamiento, ya que la depresión aumenta la morbilidad y mortalidad.

Los síntomas de la depresión incluyen componentes emocionales y biológicos. Existen dos tipos de síndrome depresivo: depresión unipolar y desorden afectivo bipolar.

Medicamentos antidepresivos

Clasificación. Ninguna de las clasificaciones de estos fármacos es óptima, se citará una que tiene la importancia de agrupar los medicamentos por su mecanismo de acción y la supuesta frecuencia de efectos adversos de cada grupo.

Clasificación de los antidepresivos de acuerdo con su mecanismo de acción e incidencia de efectos indeseables:

1. Clase I: inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):
   a) No selectivos (MAO-A y MAO-B): fenelzina, isocarboxacida, pargilina y tranilcipromina.
   b) Selectivos:
      - MAO-A: clorgilina y mocoblemida.
      - MAO-B: selegilina o deprenilo y almoxatona
2. Clase II: bloqueantes puros de la recaptación neuronal:
   a) IIA: noradrenérgicos y serotoninérgicos con alta incidencia de efectos indeseables:
      - Antidepresivos tricíclicos (ATC) (imipramina, amitriptilina, clomipramina, desipramina y nortriptilina).
   b) IIB: relativamente selectivos con baja incidencias de efectos indeseables (antidepresivos de segunda generación o atípicos):
      - De la neurona serotoninérgica (ISRS): fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.
      - De la neurona noradrenérgica (IRNA): maprotilina, viloxacina y reboxetina.
      - De la neurona dopaminérgica: amineptina.
   c) IIC: noradrenérgicos y serotoninérgicos con baja incidencia de efectos indeseables (IRNS):
      - Nuevos antidepresivos: venlafaxina y duloxetina.
   d) IID: noradrenérgicos y dopaminérgicos con baja incidencia de efectos indeseables:
      - Antidepresivos atípicos: bupropion.
3. Clase III: fármacos con un mecanismo de acción diferente a los de la clase I y II:
   a) IIIA: moduladores noradrenérgicos y dopaminérgicos con alta incidencia de efectos indeseables (amoxapina).
   b) IIIB: moduladores noradrenérgicos con baja incidencia de efectos indeseables (mianserina).
   c) IIIC: moduladores serotoninérgicos con baja incidencia de efectos indeseables (tianeptina, trazodona, nefazodona y flibanserín).
   d) IIID: moduladores noradrenérgicos y serotoninérgicos con baja incidencia de efectos indeseables (NASSA): mirtazapina.

Modificado de: Zieher Luis M. en Psicofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas. Drogas antidepresivas. Capítulo 12. 3er Edición, Argentina 2003, 197-244.

Tabla 1.6. Características de las principales clases de antidepresivos

Clases de antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos	Inhibidores de la monoaminooxidasa	Inhibidores de la recaptación de serotonina	Atípicos
Ejemplos	Imipramina Desipramina Amitriptilina Protriptilina Clomipramina	Fenelzina Tranilcipromina Isocarboxazida Moclomemida	Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Citalopramina	Maprotilina Bupropión Mianserina Trazodona Venlafaxina
Duración de acción	1-3 días	2-4 semanas, excepto moclobemida de aproximadamente 12 h	1-3 días	12-24 h
Demora en el efecto terapéutico	2- 4 semanas	2- 4 semanas	2- 4 semanas	2-4 semanas (algunos plantean que más rápido)
Efecto inmediato sobre el estado de ánimo	Sedación y disforia	Euforia	Ninguna	Variable y usualmente ligero
Efectos indeseables principales	Sedación, efecto anticolinérgico (boca seca, constipación y visión borrosa), hipotensión postural, convulsiones, manía e impotencia	Sedación, hipotensión postural, insomnio, ganancia de peso y daño hepático (raro)	Náuseas, diarrea, ansiedad, intranquilidad, insomnio y disfunción sexual	Variable. Por lo general no efecto anticolinérgico. Hipotensión (trazodona), sedación (trazodona) y convulsiones (maprotilina y bupropion)
Riesgo por sobredosificación aguda	Alto (arritmias cardíacas, convulsiones y manía)	Moderado (convulsiones y manía)	Bajo	Variable. Algunos causan convulsiones o arritmias
Riesgo de interacciones medicamentosas	Muchas	Muchas, en especial con fármacos simpaticomiméticos y alimentos que contienen tiramina	No deben ser usados con los inhibidores de la monoaminooxidasa	Pocos

Traducida de: *Pharmacology*, Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., Fourth Edition, 1999.

Los antidepresivos más utilizados corresponden a los grupos siguientes:

1. ATC.
2. Inhibidores selectivos de la recaptación de 5 HT (ISRS).
3. IMAO.
4. Antidepresivos *atípicos* o nuevos antidepresivos.

Las principales características de este grupo de fármacos se resumen en la tabla 1.6.

Antidepresivos tricíclicos (prototipo: imipramina)

Efectos farmacológicos. SNC. En sujetos normales, a diferencia de los IMAO y el bupropión, no ocurre un efecto estimulante del ánimo, producen cansancio, disforia, dificultad para la concentración. En

deprimidos, aumentan el estado de ánimo, luego de 2 a 3 semanas de uso, en que se manifiestan los efectos terapéuticos. En ambos grupos causan efectos anticolinérgicos, incoordinación motora, somnolencia, sedación y confusión, al inicio del tratamiento, que tienden a desaparecer en 1 o 2 semanas.

Efectos en el sueño. Actúan como hipnóticos en deprimidos con trastornos del sueño. La amitriptilina, clomipramina, doxepina y trazodona parecen ser especialmente sedantes.

Sistema nervioso autónomo (SNA). Potencian las acciones de las aminas biógenas, al bloquear su recaptación en las terminaciones nerviosas (Tablas 1.7 y 1.8). Son antagonistas: muscarínicos colinérgicos, α_1 adrenérgicos, H_1 y serotoninérgicos. La imipramina posee estos efectos y en orden decreciente le siguen la desipramina, el bupropión y la trazodona. Bloquean la MAO-B

Aparato cardiovascular. A dosis terapéuticas los ATC poseen marcados efectos cardiovasculares que pueden ser de riesgo para la vida en caso de sobredosis. La hipotensión postural, por bloqueo alfa (α) es el más importante, puede haber taquicardia sinusal leve, cambios electrocardiograma (inversión o aplanamiento de la onda T, bloqueo de la conducción en todos los niveles) y depresión miocárdica (Tablas 1.9, 1.10 y 1.11).

Farmacocinética. Absorción. Rápidamente absorbidos por vía oral.

Distribución. Se enlazan fuertemente a proteínas plasmáticas (pp) y a constituyentes tisulares, por lo que poseen grandes volúmenes de distribución (10-50 L/kg). Este secuestro extravascular significa que la diálisis extracorpórea, es inefectiva en la sobredosis aguda. Por su gran liposolubilidad atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y placentaria y pasan a leche materna.

Metabolismo. Solo 50-60 % de la dosis oral llega a la circulación sistémica debido al importante metabolismo de primer paso hepático. Los ATC son metabolizados en el hígado por dos vías principales: la N-demetilación donde las aminas terciarias son convertidas en secundarias (imipramina a desmetilimipramina; amitriptilina en nortriptilina) y la hidroxilación aromática. Los metabolitos de los ATC tienen actividad farmacológica considerable en algunos casos mayores que el fármaco madre (ver tabla 1.8). La inactivación de estos fármacos ocurre por conjugación con glucurónido de los metabolitos hidroxilados.

Excreción. El t ½ de los ATC oscila de 10 a 20 h para la imipramina y desipramina y alrededor de 80 h para la protriptilina. El t ½ es mayor en ancianos, puede conllevar a su acumulación gradual y a la producción de efectos indeseados retardados. La relación concentración plasmática *versus* efecto terapéutico no es simple, existen estudios con nortriptilina que demuestran que altas concentraciones plasmáticas reducen el efecto antidepresivo del fármaco.

Efectos indeseables. La mayoría de los ATC afectan receptores muscarínicos, histaminérgicos y serotonínicos y esto explica parte de sus efectos

Tabla 1.7. Inhibición de la recaptación de noradrenalina y 5 hidroxitriptamina neuronal por los antidepresivos tricíclicos y sus metabolitos

Fármaco/metabolitos	Recaptación de noradrenalina	Recaptación de 5HT
Imipramina	+++	++
Desmetilimipramina (DMI)	++++	+
Hidroxi- DMI	+++	-
Clomipramina (CMI)	++	+++
Desmetil-CMI	+++	+
Amitriptilina (AMI)	++	++
Nortriptilina (desmetil-AMI)	+++	++
Hidroxi-nortriptilina	++	++

Traducida de: *Pharmacology*, Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., Fourth Edition, 1999.

Tabla 1.8. Ordenamiento decreciente de los antidepresivos según el grado de selectividad en la recaptación de noradrenalina y 5 hidroxitriptamina

Noradrenalina selectivo	Maprotilina, desipramina, protriptilina y nortriptilina	+
No selectivo	Amitriptilina, imipramina y clomipramina	↓
5 hidroxitriptamina selectivos	Fluoxetina, venlafaxina, paroxetina, fluoxamina, sertralina y citalopram	-

Tabla 1.9. Perfil de efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos empleados en Cuba

Sedación	Efectos anticolinérgicos (a)	Hipotensión postural	Síntomas serotoninérgicos (b)	
Tricíclicos*				
Amitriptilina	+++	+++	+++	+/-
Imipramina**	++	++	+++	+/-
Desipramina	++	+	+	+/-
ISRS				
Fluoxetina	0	0	0	++

Leyenda:
(a) Efectos anticolinérgicos: boca seca, constipación, hipotensión ortostática, trastornos de la acomodación, temblor fino en las manos, retención urinaria, extrasístoles ventriculares y convulsiones.
(b) Sintomatología serotoninérgica: náuseas, vómitos, insomnio, irritabilidad, cefalea, tremor, sedación, sudación y diarrea.
0: no se produce, +/-: efecto leve a variable; +: leve; ++: moderado; +++: intenso.

* Toxicidad cardíaca en casos de sobredosificación.
** Fármaco mejor estudiado y de relación beneficio/riesgo más favorable.

Tomado de: Boletín de Información Terapéutica para la APS: No 7, enero-febrero. Manejo de la ansiedad, el insomnio y la depresión Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Cuba.

Tabla 1.10. Propiedades de los antidepresivos atípicos

Fármaco	Mecanismo	Efectos indeseables	Desventajas	Farmacocinética	Notas
Maprotilina	Bloqueo selectivo de recaptación de noradrenalina	Efectos similares a la atropina sedación, convulsiones, *rash* alérgicos y toxicidad aguda similar a la de antidepresivo tricíclico	No desventajas mayores	Acción prolongada $t_{½}$ aproximado 40 h	Similar a imipramina con duración de acción prolongada
Trazodone	Bloqueo débil de recaptación 5 HT Bloqueo receptores 5 HT_2 y α_2	Sedación, confusión, hipotensión y arritmia cardíaca	No efecto similar a la atropina. Seguro en sobredosis	De corta duración $t_{½}$ 6-12 h	Actividad ansiolítica Nefazodona es similar
Mianserina	Bloqueo receptor α_2 5 HT_2 y H_{1-} No efecto recaptación de monoaminas	Sedación, convulsiones e hipersensibilidad incluyendo agranulocitosis	No efecto similar a la atropina. No efecto cardiovascular Seguro en sobredosis	Duración media de acción $t_{½}$ aaproximado de 12 h	
Bupropión	No efecto sobre la recaptación de aminas. Aumenta liberación de noradrenalina	Mareos, ansiedad y convulsiones	Seguro en sobredosis	$t_{½}$ aproximado de 12 h	Relativamente seguro. Principal desventaja el riesgo de convulsiones
Venlafaxina	Inhibidor débil de la recaptación de 5 HT	Como los inhibidores de la recaptación de serotonina: náuseas, ansiedad y disfunción sexual	Se plantea que producen rápido efecto (aproximado 1 semana)	$t_{½}$ 6 -12 h	

Traducida de: *Pharmacology*, Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., Fourth Edition, 1999.

Tabla 1.11. Aspectos de interés de la farmacocinética de los inhibidores de la recaptación de serotonina

Fármaco (días)	Biodisponibilidad oral (%)	Ligado a las proteínas del plasma (%)		Vida media
Fluoxetina	70	94	1-4	Sí
Paroxetina	50	95	1	No
Fluvoxamina	>90	77	0,5-3	No
Citalopram	50-90	75	1-3	Sí

Modificado de: Actualización en farmacoterapia. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina Actualización Médica Periódica Número 22, abril 2003.www.ampmd.com.

indeseables que aparecen incluso a dosis clínicas y cuya prevalencia llega hasta 5 %.

Frecuentes. Efectos anticolinérgicos (desarrollan tolerancia) más frecuentes en ancianos. Mareos, boca y piel secas, visión borrosa, exacerbación de glaucoma de ángulo estrecho, constipación, retención urinaria, taquicardia, palpitaciones, pérdida de la acomodación ocular (más con amitriptilina y menos con desipramina).

Cardiovasculares. Hipotensión postural (menor riesgo con nortriptilina e ISRS), desarrollan tolerancia. Arritmias, depresión miocárdica, alteraciones del electrocardiograma (inversión o aplanamientos de la onda T), sudación paradójica excesiva y temblores musculares.

Ocasionales. Sedación. Provoca somnolencia y dificultad para la concentración; transición afectiva de depresión a excitación o hacia un estado maníaco depresivo, disfórico y agitado mixto y convulsiones tónico-clónicas (mayor con bupropión a dosis altas y clomipramina).

Raros. Ansiedad, leucopenia, ginecomastia, galáctorrea (mujeres), retraso del orgasmo o impotencia orgásmica (común con ATC e ISRS), acufenos, irritabilidad, fotosensibilidad, *rash* cutáneo, reacciones alérgicas (erupciones, ictericia), aumento de peso (excepto bupropión y ISRS).

Toxicidad aguda. Los ATC son utilizados con fines suicidas, por lo que la intoxicación aguda reviste importancia (ver Tabla 1.6) y entraña riesgo para la vida. Comienza con efectos anticolinérgicos importantes, arritmias cardíacas, hipotensión y alteraciones neurológicas. La diálisis y los diuréticos carecen de utilidad en estos casos.

Síndrome por supresión (trastornos digestivos, ansiedad, insomnio, manía, arritmias, malestar general, cefalea y agitación), luego de 8 semanas de tratamiento, se requiere supresión gradual para evitarlo.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Dentro de este grupo se incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina entre otros. La fluoxetina es el antidepresivo más indicado y prototipo del grupo.

Efectos farmacológicos. Presentan mayor selectividad con respecto a la recaptación de 5 HT en relación con la NA. En contraste con los IMAO no causan "reacciones del queso". Los ISRS y los atípicos, tienen efectos depresores cardíacos mínimos, bajo riesgo de hipotensión postural y mayor seguridad ante una sobredosis.

Farmacocinética. La mayor diferencia entre los ISRS radica en su perfil farmacocinético, y su vida media (t ½ entre 15 a 24 h) (ver Tabla 1.11).

Absorción. Absorción oral de 90 %. Los máximos niveles sanguíneos con administración oral se alcanzan entre las 5 y 8 h. Los alimentos no interfieren con su absorción y disminuyen sus efectos indeseados

Distribución. El efecto terapéutico aparece entre 2-4 semanas de forma similar con otros antidepresivos. Pasan a la leche materna.

Metabolismo. Intenso metabolismo hepático. La paroxetina y fluoxetina, inhiben las enzimas del sistema microsomal citocromo P450. La fluoxetina es el de mayor duración de acción (2-3 días) junto a su metabolito activo, la norfluoxetina (7-15 días).

Excreción. Renal (80 %) y fecal (15 %). Requiere ajuste de dosis en insuficientes hepáticos y renales.

Efectos indeseables. Causan menos efectos colaterales anticolinérgicos que los ATC y son de menor riesgo que estos ante una sobredosis.

Frecuentes. Náuseas, vómitos, diarreas, anorexia, insomnio o somnolencia, cefalea, pérdida de la libido y disfunción sexual. Disminución de peso. El insomnio, nerviosismo e intranquilidad son frecuentes con fluoxetina.

Ocasionales. Incrementan la agresión y violencia, actualmente en estudio, pero como fue comprobado para niños y adolescentes, se contraindica en ellos. Acatisia, extrapiramidalismo e hiponatremia (de importancia por su gravedad en ancianos y aquellos tratados con diuréticos). La fluoxetina y la paroxetina tienen débil efecto anticolinérgico a diferencia con otros ISRS.

Raros. Convulsiones (sobredosis, menos frecuentes que con ATC), algunos tienen efectos anticolinérgicos (paroxetina). Hipoglucemia en diabéticos.

Toxicidad aguda. De menor riesgo que con ATC o IMAO. Producen agitación, temblor, náuseas, vómitos, taquicardia y convulsiones.

Los IMAO junto a los ISRS puede producir "síndrome serotonínico" asociado con tremor, hipertermia, rigidez muscular y colapso cardiovascular pudiendo ocurrir muerte. Debe esperarse 2 semanas de cese del tratamiento antes de iniciar los ISRS.

Interacciones potenciales de los antidepresivos. Incrementan su efecto por competencia a nivel de las proteínas plasmáticas con: acetilsalicílico, fenilbutazona, fenilhidantoína y fenotiacinas. Aumentan su efecto por inhibición de su metabolismo en el hígado: neurolépticos, metilfenidato y algunos esteroides (entre ellos los anticonceptivos orales); disminuyen su efecto por inducción de su metabolismo con barbitúricos, antiepilépticos y tabaquismo. La fluoxetina aumenta a niveles tóxicos los ATC y persisten luego de suspendido el fármaco; potencian el efecto del alcohol y otros sedantes (pueden provocar la muerte). Los IMAO y ATC combinados producen toxicosis grave con manifestaciones del SNC como hiperpirexia, convulsiones y coma; no asociar IMAO, neurolépticos o ISRS (provoca "síndrome de serotonina" consistente en: acatisia, fasciculaciones musculares, hiperreflexia, sudación, priapismo, temblores, convulsiones y coma). La combinación de IMAO y levodopa, produce agitación e hipertensión arterial (HTA); IMAO y sustancias con tiramina, provocan descarga excesiva de catecolaminas a circulación y su consecuente efecto por inhibición de su metabolismo: los ATC disminuyen el efecto antihipertensivo de: metildopa, guanetidina y reserpina; utilizar ATC con precaución junto a antiparkinsonianos y antipsicóticos (de baja potencia como: clozapina y tioridacina) y no asociar ISRS con hipnoanalgésicos (tramadol, meperidina), puede producir "síndrome de serotonina" (tomado de Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria. Monografía. Boletín Terapéutico Andaluz. Servicio Andaluz de Salud. Año XV, nº 16, 2. º Semestre 1999. www.easp.es/cadime).

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Fueron los primeros antidepresivos en la clínica, pero reemplazados por los ATC y otros antidepresivos de mayor eficacia y menos efectos colaterales. Los IMAO se reservan para pacientes que no mejoran con los ATC o al menos uno de los nuevos antidepresivos, administrados solos o con litio, para potenciar el efecto antidepresivo.

Clasificación:

1. IMAO- irreversibles e inespecíficos: fenelzina, tranilcipromina e iproniazida.
2. IMAO-A selectivos, irreversibles: clorgilina y harmalina.
3. IMAO-A reversibles: pirlindol, toloxatona, cimoxatona, moclobemida y brofaromina.
4. IMAO-B selectivos e irreversibles: deprenil y la pargilina.

Efectos farmacológicos. Causan un rápido y mantenido incremento en el contenido cerebral de 5HT, NA y DA (la 5 HT la más afectada y la DA la menos). Cambios similares ocurren en el corazón, hígado e intestino. Estas aminas desplazan NA de las vesículas al citoplasma donde podrán ser metabolizadas por la MAO o salir de la terminación nerviosa. En individuos normales causan un incremento inmediato en la actividad motora, euforia y excitación, en contraste con los ATC que solo causan sedación y confusión en no deprimidos.

Los IMAO-B selectivos se aplican en el tratamiento del Parkinson y no son antidepresivos. Los IMAO-A selectivos reversibles, tienen eficacia clínica y menor capacidad para potenciar los efectos presores de la tiramina que los IMAO no selectivos. Los inhibidores reversibles, selectivos han reactivado el interés en esta clase de fármacos. La MAO-A tiene preferencia de substrato por la 5 HT y es la principal *diana* para los antidepresivos IMAO.

Sus acciones farmacológicas agudas preceden hasta 3 semanas a sus efectos paliativos en las enfermedades psiquiátricas.

Farmacocinética. Los IMAO son bien absorbidos por vía oral y no se administran por vía parenteral, su biodisponibilidad alcanza 90 %, pero disminuye en presencia de alimentos y antiácidos. El pico máximo, con dosis única, se alcanza en 1 o 2 h luego de su administración. Se unen a proteínas plasmáticas en 50 %. El volumen de distribución es variable entre los distintos fármacos. Atraviesan con facilidad la BHE y aparecen en leche materna. La metabolización es diferente para cada compuesto y pueden sufrir hidrólisis y acetilación está última determinada genéticamente

Efectos indeseables. En general se toleran mejor que los ATC por su escasa acción anticolinérgica y por carecer prácticamente de efectos cardiotóxicos.

Frecuentes. Cardiovasculares. Hipotensión ortostática (frecuente en ancianos), por acumulación gradual de aminas biógenas en los nervios simpáticos, que actúan como falsos neurotransmisores. No suele desarrollarse tolerancia y en ocasiones requiere la retirada del fármaco. El efecto adverso más grave es las crisis hipertensiva, por interacción con fármacos o alimentos. También pueden existir crisis hipertérmicas (Cuadro 1.1).

Efectos sobre el sistema nervioso. Excitabilidad, agitación, insomnio, vértigo, disartria, psicosis tóxica (en ancianos o patología orgánica cerebral), hipertonía muscular, hiperreflexia, temblores, mioclonias y neuropatías periféricas (mejoran con vitamina B6). La sobredosis puede llevar a convulsiones.

Ocasionales. Efectos atropínicos menos problemáticos que con ATC.

Raros. Hepatotoxicidad severa (1/10 000), más evidente en acetiladores lentos y parece deberse a la porción hidracina de la molécula (fenelzina e iproniacida) no se aconsejan en pacientes con enfermedad hepática o irritación gástrica.

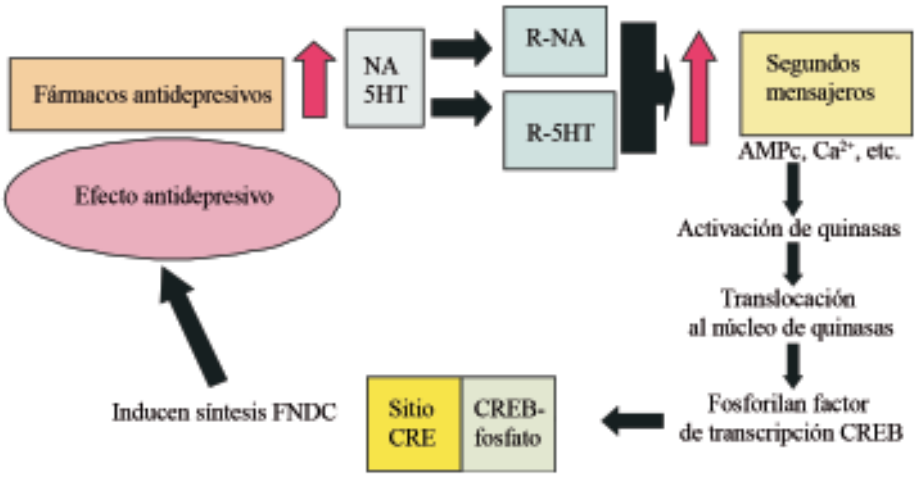
Otros. Alteraciones hematológicas, reacciones cutáneas, edemas maleolares.

Antidepresivos atípicos o nuevos antidepresivos

Grupo heterogéneo de fármacos relacionados de manera distante con los ATC, comparten con ellos algunas acciones bioquímicas. Se afirma que provocan pocos efectos colaterales (sedación, efectos anticolinérgicos) y baja toxicidad aguda en sobredosis, pero no han probado ser más rápidos en su acción, ni más eficaces que los otros antidepresivos. Se dividen en dos categorías, de estructura no tricíclica, bloqueador de la recaptación de NA, similar a los ATC (nomifensina y maprotilina) y otro grupo que no afectan la recaptación de aminas (mianserina, trazodona y bupropión).

La depresión grave puede contribuir a la morbilidad y la mortalidad en caso de enfermedades cardíacas y apopléjicas, por lo que puede ser necesaria una intervención farmacológica. En estos casos sería prudente seleccionar un antidepresivo atípico y reservar los ATC de aminas secundarias (nortriptilina o desipramina) para los pacientes que no reaccionen a las opciones menos riesgosas. Deben evitarse los ATC de aminas terciarias (amitriptilina) en cardiópatas o ancianos.

Mecanismo de acción. Los mecanismos antidepresivos (Fig. 1.4) no están en su totalidad aclarados, existen cambios neurobioquímicos que suelen relacionarse con la insuficiencia funcional de los sistemas responsables de la neurotransmisión cerebral, prin-



NÚCLEO
CREB AMPc: Response element binding protein
FNDC: Factor neutrófilo derivado del cerebro

Fig. 1.4. Mecanismo de acción de los antidepresivos. Los antidepresivos provocan un aumento de las monoaminas neurotransmisoras (NA, 5HT) en la biofase, estas actuarán en sus receptores específicos, disparando vía aumento de los niveles de segundos mensajeros (AMPc, Ca^{2+}, etc.), mecanismos adaptativos de los receptores (*up o down regulation*) y la activación de quinasas que serán translocadas al núcleo, donde se fosforilará la proteína enlazante de elementos de respuesta dependiente de AMPc (CREB). Una vez fosfatada la proteína CREB, se une al sitio CRE (en el DNA) para inducir genes regulados por ella, entre estos la síntesis del factor neutrófilo derivado del cerebro (FNDC). Esto ocurre luego de un tratamiento continuo por 12-21 días, este curso temporal de inducción genética, es coherente con el tiempo de latencia para el efecto antidepresivo. Dicho FNDC, por mecanismos no conocidos a profundidad produce efecto antidepresivo.

cipalmente los mediados por serotonina, norepinefrina y dopamina. En general, todos los antidepresivos, por distintos mecanismos, intentan corregir dicho déficit; siendo el principal lugar de acción farmacodinámica la sinapsis neuronal. También se ha involucrado con su mecanismo, su acción sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a través de los glucocorticoides y la regulación hacia abajo de los receptores beta (β) y 5 HT_2.

Los IMAO específicos, muestran que la actividad antidepresiva y los principales efectos colaterales están asociados con la inhibición de la MAO-A. Aparece un rápido efecto sobre el metabolismo de las aminas y el efecto de una sola dosis dura varios días.

Para todos los antidepresivos persiste la discrepancia entre los rápidos efectos bioquímicos y la demorada respuesta antidepresiva, que se ha relacionado con la influencia de los cambios bioquímicos mencionados, la activación de genes que derivaría en acciones neurotróficas y antiapoptóticas que establecerían las bases del efecto antidepresivo.

Interacciones. Pueden causar efectos adversos cuando se administran junto a otros fármacos, por interacciones medicamentosas o con alimentos.Las interacciones más importantes se presentan en los metabolizadores rápidos, entre ellos los niños. Las múltiples interacciones son responsables de la declinación de su uso. La *reacción al queso* (aumento de los efectos simpaticomiméticos de la tiramina, por no ser metabolizada por la MAO) provoca: HTA aguda,

Cuadro 1.1. Interacciones de los inhibidores de la monoaminooxidasa con los alimentos

Alimentos que contienen tiramina observaciones

Aguacates: mayor contenido de tiramina en los más maduros
Camarones: alto contenido en tiramina
Carne: puede ingerirse con seguridad cuando es fresca
Caviar: puede ingerirse cuando es fresco o no lleva mucho tiempo en el frigorífico
Cerveza: la embotellada no contiene cantidad apreciable de tiramina, pero puede estar presente en algunas cervezas de barril y en la cerveza sin alcohol
Derivados lácteos: la leche y el yogur se consideran seguros
Higos: mayor contenido de tiramina en los maduros
Hígado: solo es seguro cuando está muy fresco. Rápidamente acumula tiramina.
Precaución cuando no se tiene certeza de que sea fresco
Levaduras: evitar su ingesta como suplemento dietético. No hay problema con los alimentos cocidos.
Quesos: la mayoría de los quesos tienen una elevada concentración de tiramina (excepto algunos no fermentados), por lo que debe evitarse su ingesta
Pescado: solo es seguro si es fresco o refrigerado durante muy poco tiempo
Plátanos: evitar su consumo en cantidades elevadas
Proteínas (extractos): evitar los suplementos dietéticos proteicos
Salsas fermentadas: evitar por su alto contenido en tiramina
Salsa de soya: evitar. Se ha asociado con casos de interacción grave
Semillas fermentadas: diversos preparados con semillas fermentadas, como la soya, contienen un elevado contenido en tiramina, por lo que deben evitarse
Sopas preparadas: pueden contener extractos proteicos, por lo que deben evitarse
Vinos: por lo general no contienen gran cantidad de tiramina. No obstante, se han asociado con casos de interacción grave el *chianti* y *champagne*, entre otros

Otros alimentos sin tiramina observaciones

Café: la cafeína puede aumentar la presión arterial, ingerida en cantidades elevadas
Chocolate: contiene feniletilamina
Ginseng: algunos preparados se han asociado con la aparición de dolor de cabeza, nerviosismo
Habas: contienen dopamina, que puede aumentar la tensión ingerido en cantidades elevadas
Bebidas alcohólicas: el *whisky* y licores se han asociado con casos de interacción, por causa desconocida

Tomado de: *Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria*. Monografía. Boletín Terapéutico Andaluz. Servicio Andaluz de Salud. Año XV, nº 16, 2.º semestre 1999. www.easp.es/cadime.

cefalea pulsante severa y ocasionalmente hemorragia intracraneal. Los quesos maduros y productos de hongos concentrados son los alimentos de mayor riesgo (ver Cuadro 1.1).

Los nuevos IMAO reversibles (moclobemida) tienen menos interacciones.

Son contraindicaciones absolutas del uso de IMAO, los anestésicos (pueden utilizarse lidocaína y procaína), antiasmáticos, alfa-metil-dopa, guanetidina, reserpina, pargilina, levodopa, L-triptófano, narcóticos, dextrometorfano, simpaticomiméticos, ISRS y clomipramina.

Usos. Los antidepresivos se diferencian tan poco, en cuanto a su eficacia, que al elegirlos se debe prestar mayor atención a los diversos perfiles farmacológicos, entre estos el perfil de efectos secundarios, la tolerabilidad, la seguridad y la relación costo/beneficio.

El tratamiento será individualizado, basándose en antecedentes de respuesta previa personal y familiar, tipo de depresión, estado médico general y cardiovascular del paciente. Las dos terceras partes de los deprimidos responden aceptablemente a los antidepresivos, pero la respuesta es gradual (luego de 2 a 6 semanas de tratamiento). El cese inmediato del tratamiento, conlleva a recaída y se recomienda mantenerlo hasta lograr respuesta estable y recuperación de su funcionalidad, por lo que la duración del tratamiento podrá ser hasta de 6 meses como mínimo, período de mayor riesgo para las recidivas de la enfermedad. El médico brindará a la vez educación psicosocial al paciente. La terapia electroconvulsiva, es la intervención más efectiva para la depresión grave (riesgo de suicidio inminente, melancolía o depresión psicótica), se emplea por su seguridad en ancianos y pacientes con otras enfermedades. A pesar de su eficacia, no excluye el uso de medicamentos antidepresivos que previenen las recaídas a largo plazo.

Se han empleado los diferentes antidepresivos en: depresión mayor del adulto (combinado con psicoterapia, terapia electroconvulsiva, *electroshock* o luminoterapia); en la enuresis en niños y en pacientes geriátricos (supresión rápida, pero temporal); hiperactividad con déficit de atención. En niños y adultos (ATC); trastornos graves de ansiedad, síndrome de pánico, agorafobia; en la enfermedad obsesivo-compulsiva (ISRS son de elección); trastornos de estrés postraumático; en las depresiones neuróticas no está respaldado su uso por evidencias científicas. En el tratamiento de la depresión de niños y adolescentes, faltan evidencias de su eficacia y los informes de muerte repentina en algunos adolescentes que tomaban desipramina, llaman a ser cautelosos con ellos. Los niños son más vulnerables a convulsiones y cardiotoxicidad por ATC. También se han usado los ATC en el tratamiento de los *tic*.

A pesar de las ventajas de los ISRS, por su menor incidencia de efectos cardiovasculares y menor riesgo ante situaciones de sobredosis, estudios recientes demuestran un aumento en la agresividad en pacientes que los tomaron y existen evidencias de mayor incidencia de suicidios y conductas agresivas en niños y adolescentes, lo que ha hecho que se contraindiquen en este último grupo de pacientes.

Otros usos de los antidepresivos incluyen: bulimia, síndrome de retirada por cocaína, narcolepsia, dolor neurogénico, dependencia nictotínica, prevención de cefaleas, ataques de pánico.

Al evaluar los pacientes depresivos se debe considerar si emplean otros medicamentos que pueden provocar como efecto adverso depresión, entre ellos: antihipertensivos (reserpina, metildopa, propranolol, clonidina), contraceptivos orales (progestágenos), psicofármacos (fenotiacinas y BDZ) y antiulcerosos (cimetidina).

Contraindicaciones absolutas de ATC. Infarto de miocardio (IMA), insuficiencia cardiorrespiratoria, feocromocitoma, uso de depresores cardíacos y problemas de conducción cardíaca.

Contraindicaciones absolutas de los IMAO. Hepatopatías, nefropatías y feocromocitoma. Las contraindicaciones relativas: HTA, epilepsia y Parkinson.

Precauciones. No usar IMAO en administración nocturna por la probabilidad de provocar insomnio. Si tratamiento previo con heterocíclicos debe existir un período de 15 días libre de medicación antes de administrar fluoxetina.

Mantener durante 15 días las restricciones en la dieta al suspender los IMAO.

De usar ATC en pacientes con glaucoma será precedido por pilocarpina o algún equivalente.

Evite ATC en insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias (nortriptilina).

Monitorizar concentraciones en plasma de ATC (concentraciones superiores a 450 ng/mL asociados a riesgo de: delirio, alteraciones de conducción cardíaca y muerte súbita. Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento.

Poblaciones especiales. En ancianos: son más frecuentes los efectos cardiovasculares, anticolinérgicos, mareos y ligero parkinsonismo de los ATD. En general se prefieren en estos los ISRS, nefazodona o trazodona, en lugar de ATC por la menor incidencia de efectos sedantes, anticolinérgicos y cardiovasculares, aunque siempre debe valorarse la relación beneficio/riesgo. Los ISRS causan hiponatremia, lo

cual implica riesgo de gravedad en ancianos, así como en los que usan diuréticos simultáneamente. No dar IMAO por la hipotensión y la necesidad de restricciones dietéticas, pero en caso obligado de uso deben ajustarse las dosis.

En niños y adolescentes no está comprobada la eficacia de los antidepresivos, son más vulnerables a la cardiotoxicidad y convulsiones por ATC. Hay reportes de muerte con desipramina. e intentos suicidas con algunos ISRS. Evite IMAO en menores de 12 años.

Embarazo y la lactancia. La categoría de riesgo para el embarazo de la amitriptilina e imipramina, es D, para la desipramina C y para los ISRS categoría B. Los ATC e ISRS deben limitarse en el embarazo por reportes de: muerte intrauterina o malformaciones mayores, disminución del peso al nacer en niños de madres tratadas con fluoxetina durante el tercer trimestre del embarazo. Los ATC aunque se excretan por la leche materna, no están contraindicados en mujeres que lactan y no se recomiendan los ISRS. Extreme las precauciones cuando se usan por tiempo prolongado o a dosis altas, pues los recién nacidos de madres tratadas con ellos pueden presentar síndrome de abstinencia, si se retiran súbitamente. No dar IMAO en embarazo y la lactancia. Se prefiere tratamiento no medicamentoso. La terapia electroconvulsiva puede ser segura y eficaz en la depresión grave.

Presentaciones, vías de administración y rango de dosis. Se presenta en la tabla 1.12.

Enfermedad maníaco depresiva o bipolar

La manía y el trastorno bipolar (mezcla de manía y depresión) son menos frecuentes que la depresión mayor no bipolar. La manía y su forma leve la hipomanía se pueden tratar con antipsicóticos o sales de litio, complementándose en ocasiones con un sedante potente a corto plazo, mientras que en la prevención de las recurrencias a largo plazo se utilizan las sales de litio o algunos anticonvulsivos con propiedades estabilizadoras del ánimo.

La manía de caracteriza por una arrogancia excesiva que puede ser matizada por disforia, irritabilidad, insomnio grave, hiperactividad, trastornos del juicio y actividad o habla incontrolables. En el tratamiento de pacientes en fase aguda maníaca es posible posponer la terapéutica con litio, hasta lograr algún grado de control de la conducta y estabilidad metabólica mediante antipsicóticos, sedantes o anticonvulsivos.

En este capítulo solo se refieren las sales de litio, más específicas para esta afección, pues los restantes fármacos usados en su tratamiento se abordarán en otros capítulo.

Sales de litio

El litio difiere de los antidepresivos, en que controlan la fase maníaca de los pacientes con enfermedad bipolar o maníaco-depresiva y es también efectivo en la depresión unipolar. Solo es efectivo en la reducción de la manía y no en la depresión, si se administra en un ataque agudo. Por sus limitaciones y efectos adversos se han buscado antimaníacos o estabilizadores del ánimo equivalentes, los mejores hasta la fecha son la carbamazepina y el ácido valproico.

Efectos farmacológicos. A diferencia de otros psicofármacos, en concentraciones terapéuticas (1 mmol/L) no producen casi efectos psicotrópicos en individuos normales, ni tampoco efecto sedante, depresor o euforizante. El litio es efectivo clínicamente a concentraciones plasmáticas entre 0,5-1 mmol/L. Si se superan los 1,5 mmol/L, se producen efectos tóxicos variables.

Tabla 1.12. Dosificación y posología de los antidepresivos más empleados

Nombre	Dosis ordinaria (mg/día)	Rango de dosis (mg/día)	Vía de administración
Amitriptilina*	100-200	25-300	Oral, inyectable
Imipramina *	100-200	25-300	Oral, inyectable
Desipramina *	100-200	25-300	Oral
Fluoxetina **	20-40	5-80	Oral
Trazodona	150-200	50-600	Oral
Bupropión	200-300	100-450	Oral

* Formas de presentación tabletas y ámpulas de 25 mg.

** Tabletas de 20 mg (existe un nuevo preparado de acción prolongada que puede administrarse con una frecuencia semanal del que existen aún pocos estudios).

En maníacos corrigen los trastornos del sueño, pero no existen efectos primarios sobre este, excepto una ligera supresión de la fase MOR (movimientos oculares rápidos).

Mecanismo de acción. El litio puede mimetizar la función del sodio en los tejidos excitables. Se piensa que entra en las neuronas siguiendo un gradiente de concentración y hace permeable los canales rápidos, responsables del potencial de acción, pero a diferencia del sodio, no es sacado por la ATPasa Na^+/K^+ dependiente, por lo que se acumula dentro de las células excitables, llevando a una pérdida parcial del potasio intracelular y una despolarización de las células. Los procesos neurofisiológicos dependientes del transporte iónico, pueden verse inhibidos de manera reversible. El litio produce muchos cambios bioquímicos, pero aún no está claro cómo estos se relacionan con sus efectos terapéuticos. Estos cambios aparentemente cesan durante la administración por tiempo prolongado, aunque clínicamente el fármaco permanece efectivo, por lo que su significación no está clara. Se sabe que en la depresión hay disminución del sodio, del potasio y de la actividad ATPasa. Es probable que los efectos del litio sobre la distribución del sodio, calcio, magnesio y el metabolismo de la glucosa contribuyan a los efectos antimaníacos.

Farmacocinética. La farmacocinética del litio es muy variable entre individuos, pero es estable con el tiempo en cada paciente. Se ha referido mayor sensibilidad a los efectos terapéuticos del litio en afroamericanos.

Absorción. Se absorbe con facilidad y casi completo por el tubo digestivo. La absorción es completa a las 8 h, con concentraciones máximas a las 2-4 h luego de su administración oral.

Distribución. Se distribuye en el líquido extracelular y de aquí se acumula gradualmente en muchos tejidos. Su volumen final de distribución (0,7-0,9 L/kg) es más bajo que el de otros psicotrópicos. Pasan lentamente la barrera hematoencefálica y la concentración en el LCR es de 40 a 50 % la concentración plasmática. No se une de manera apreciable a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo. No tiene.

Excreción. Alrededor de la mitad de una dosis oral es excretado por vía renal, dentro de las 12 h. El remanente se excreta en las próximas 1-2 semanas; esta fase lenta de excreción explica la acumulación progresiva con una dosis regular. Al suspenderse el fármaco, hay una fase rápida de eliminación seguida de una fase lenta de 10 a 14 días. El $t_{1/2}$ es de 20 a 24 h. Ocurre reabsorción tubular proximal (80 %) y su depuración renal (20 % la de la creatinina) es menor en ancianos y mayor en jóvenes.

El estrecho límite terapéutico para la concentración plasmática (0,5-1,5 mmol/L) significa que el monitoreo es esencial. Pérdidas de sodio por alguna enfermedad intercurrente o sudación excesivas, o dietas bajas en sal, pueden desajustar los regímenes de dosis, al afectar la excreción y elevar la concentración del litio.

Se eliminan por las heces (1 %), el sudor (4 -5 %), la saliva (duplica la concentración plasmáticas) y las lágrimas (similar al plasma); esto hace posible que estos líquidos sean fuente confiable para vigilar la concentración del litio en lugar del plasma. Como se excreta por la leche materna, las mujeres que lo reciben no deben de amamantar.

Efectos indeseables. La presencia de intoxicación se relaciona con la concentración plasmática del litio. Los principales efectos ante una intoxicación aguda son: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas profusas y temblores gruesos, ataxia, coma y convulsiones.

Frecuentes. Náuseas, vómitos, diarreas, anorexia. Poliuria, polidipsia. Retención de sodio asociado con aumento de la secreción de aldosterona. Micción imperiosa, incontinencia urinaria. Debilidad muscular, temblores.

Ocasionales. Con tratamiento prolongado es necesario el monitoreo de la función renal ante el riesgo de severo daño tubular renal. Leucocitosis, erupción cutánea y acné; aumento de tamaño del tiroides a veces asociado con hipotiroidismo; aumento de peso y arritmias cardíacas, hipotensión y albuminuria.

Raras. Seudo tumor cerebral, síntomas de hipotiroidismo. Coloración azulada de la piel, frialdad de miembros.

Para el tratamiento de la intoxicación por litio no hay antídoto, por lo que este incluirá medidas de sostén y se reserva la diálisis para los casos graves.

Interacciones. Diuréticos depletores de sodio y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos incrementan la toxicidad del litio al facilitar su reabsorción tubular renal; compuestos que modifican la motilidad gastrointestinal pueden interferir en los patrones de concentración del litio en sangre. La combinación de litio y haloperidol aumenta la toxicidad a nivel del SNC. Los antipsicóticos previenen las náuseas, signo de intoxicación por litio. Aumentan la toxicidad del litio: carbamazepina, fenitoína y metildopa. El efecto terapéutico del litio disminuye cuando se adiciona aminofilina (o teofilina), cafeína y medicamen-

tos que contienen sodio (especialmente bicarbonato de sodio y cloruro de sodio) por aumento de la excreción urinaria de litio. El metronidazol: puede disminuir excreción renal del litio conduciendo a toxicidad y alteraciones de las pruebas de laboratorio: puede aumentar la determinación de glucosa en sangre.

Usos. El uso clínico del litio está limitado principalmente al control profiláctico de la enfermedad maníaco-depresiva, pues previene las oscilaciones de los estados del ánimo y así reduce ambas fases de la enfermedad. Se indica primordialmente en la prevención de las recurrencias de la enfermedad maníaco-depresiva bipolar en adultos y adolescentes sanos. También es útil en el tratamiento de la manía aguda, pero no se utiliza como monoterapia por las dificultades potenciales en pacientes muy agitados que no cooperan. Al inicio se indica un neuroléptico o una BDZ sedante potente (lorazepam, clonazepam), luego podrá darse el litio por varios meses, hasta la recuperación total de la crisis maníaca. La interrupción del tratamiento parece relacionarse con el riesgo de recurrencias tempranas y conducta suicida en un período de 3 a 6 meses.

Contraindicaciones absolutas. Nefropatía grave, deshidratación, depleción de sodio, enfermedad de Addison. Enfermedad del seno sinusal, período posinfarto del miocardio, embarazo, parto, lactancia, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, colitis ulcerosa y psoriasis.

Precauciones. Insuficiencia renal, edad avanzada, síndromes orgánicos cerebrales, uso de diuréticos, cualquier otra alteración cardiovascular o renal, colon irritable, epilepsia, enfermedad de Parkinson. Solo se indicará litio, en pacientes con ingestión normal de sodio y en pacientes con enfermedades generales graves, si los beneficios superan los riesgos.

Poblaciones especiales. Como el ion se excreta por la leche materna, las mujeres no deben amamantar, por el riesgo de afectación de los sistemas renal y neurológico, todavía inmaduros en el lactante y en los casos en que resulten imprescindibles, se recomienda que el amamantamiento se produzca inmediatamente antes de la toma de la siguiente dosis de litio.

El litio es potencialmente teratógeno y su administración al inicio del embarazo se puede acompañar de incremento de anormalidades cardiovasculares en el neonato. Su uso en el embarazo ha coincidido con bocio neonatal, depresión del SNC, hipotonía, soplos cardíacos, todo lo cual se corrige con el paso del tiempo, pero se aconseja suspenderlo tan pronto como sea posible. Algunos consideran al embarazo como una contraindicación absoluta para la administración de litio. Su vida media se alarga súbitamente en el puerperio, mientras que disminuye durante el embarazo. La administración de natriuréticos y dietas bajas en sal durante el embarazo pueden contribuir a la intoxicación materna y neonatal con litio. Durante la diuresis posparto puede haber una retención materna del ion.

El litio debe suspenderse el día previo a toda cirugía mayor y reinstaurarse tras la intervención quirúrgica en el momento en que la función renal y el balance hidroelectrolítico se restablezcan.

Presentación, vías de administración y rango de dosis. El litio tiene un estrecho margen terapéutico, por lo que requiere de monitorización de sus niveles séricos y no será usado si no es posible medir su concentración sanguínea con regularidad. No se prescribe por dosis, sino se busca alcanzar cifras a nivel plasmático. Las dosis diarias se dividen en dos veces al día, incluso en presentaciones de liberación lenta. Existen comprimidos o cápsulas de carbonato de litio clásicas o de liberación lenta y una presentación líquida de citrato de litio.

Las concentraciones séricas conservan una relación clara entre dosis y efecto y las terapéuticas para el episodio agudo son: 0,8 a 1,2 mEq/L. La dosis de mantenimiento: 0,5 a 1,0 mEq/L.

Adultos. En la manía aguda, dosis inicial 300 a 600 mg, v.o., cada 8 h, la dosificación se ajustará según necesidades y tolerancia. Mantenimiento: 300 mg, v.o., cada 6 a 8 h. Dosis máxima: 2,4 g diarios. Niños menores de 12 años no se ha establecido la dosificación y en mayores de 12 años la dosis inicial es de 15 a 20 mg por kg/día, en tomas cada 8 a 12 h. Los ajustes de dosis se realizarán semanalmente de acuerdo con las concentraciones séricas de litio. La dosis óptima puede ser mayor en individuos más jóvenes y obesos.

Presentación farmacéutica. Tabletas de carbonato de litio 300 mg = 8,1 mEq.

Otros estabilizadores del estado del ánimo

La toxicidad del litio, la necesidad del monitoreo regular, la intolerancia o la insuficiente protección ofrecida por el tratamiento prolongado con litio en la enfermedad bipolar han hecho que se consideren tratamientos alternativos. Dentro de estos fármacos se encuentran la carbamazepina y el valproato. Se piensa que las dosis usadas como anticonvulsivos de estos, son apropiadas para el tratamiento de maníaco-depresivos, pero se requiere de más estudios. También se ha empleado el clonazepam, una

BDZ anticonvulsiva, sedante con efectos antimaníacos de utilidad a corto plazo.

Medicamentos para el tratamiento de las psicosis

Las psicosis son de los trastornos psiquiátricos más graves. Se sospecha que tienen una base neurobiológica y se han propuesto en su etiología factores genéticos, del neurodesarrollo, psicológicas y ambientales. Diversas son las clasificaciones de las psicosis. Entre los síndromes más representativos se encuentran: esquizofrenia, desórdenes afectivos (depresión-manía), psicosis orgánicas (causados por alteraciones cerebrales, alcoholismo u otros tipos de enfermedades orgánicas). Los pacientes con psicosis se caracterizan por presentar: delirios, alucinaciones, incapacidad para comprender la realidad, trastornos conductuales o del pensamiento.

Fármacos antipsicóticos

Los antipsicóticos neurolépticos o tranquilizantes mayores usados en la esquizofrenia, trastornos conductuales y otras enfermedades, se caracterizan por ser antagonistas de los receptores dopaminérgicos. Muchos de ellos actúan también sobre receptores serotoninérgicos, lo cual puede contribuir a su eficacia clínica. En los inicios, la efectividad de los antipsicóticos se asoció con la producción de efectos adversos a nivel del SNC (extrapiramidalismo, rigidez), por lo que fueron llamados neurolépticos. Hoy se sabe que los nuevos antipsicóticos, denominados atípicos, por carecer o tener menos incidencia de tales efectos, constituyen un nuevo avance en el tratamiento de la esquizofrenia. Es preferible usar el término de antipsicóticos al referirse a este grupo.

Los retos en investigación de los antipsicóticos han sido: definir su mecanismo de acción, aumentar la eficacia en pacientes con esquizofrenia resistente (un tercio no responden a los clásicos), aumentar la eficacia en los síntomas negativos de la enfermedad (embotamiento afectivo, apatía, anhedonia, aislamiento, déficit de atención y alogía) e incrementar el índice terapéutico respecto a los EEP.

La clasificación de los antipsicóticos se muestra en las tablas 1.13 y 1.14.

Entre los antipsicóticos clásicos se distinguen los incisivos (haloperidol), más potentes y de utilidad en los

Tabla 1.13. Clasificación de los antipsicóticos

Principales categorías	Estructura química	Ejemplos	Potencia antipsicótica
Antipsicóticos típicos	**Fenotiacinas**		
	Alifáticas	Clorpromacina	Baja
	Piperidínicas	Tioridacina	Baja
	Piperacínicas	Trifluoperacina y flufenacina*	Alta
	Butirofenonas	Haloperidol* y droperidol	Muy alta
	Tioxantenos	Fluspirileno*	Alta
	Piperacínicos	Clopentizol y tiotixeno	Algunos alta
Antipsicóticos atípicos	**Dibenzepinas**		
	Dibenzoxazepina	Loxapina	Alta
	Dibenzodiazepina	Clozapina	Baja
	Otros	Olanzapina, molindona, sulpiride y risperidona	-

* Existen preparados de acción prolongada.
Tomado de: Ortíz Lobo A., Mata Ruiz, I. *Nuevos Antisicóticos.* Inf. Ter. Sist. Nac. Salud (2001); htt//www.msc.es//Farmacia/infmedic.

Tabla 1.14. Clasificación de los neurolépticos atendiendo a su potencia de acción

Efectos y ejemplos	Alta potencia	Baja potencia
Ejemplos	Haloperidol (incisivo), flufenacina trifluoperacina, fluspirileno y tiotixeno	Clorpromacina, tioridacina* y clozapina (atípicos)
Extrapiramidalismo	Mucho	Poco o ninguno
Efecto anticolinérgico	Poco	Mucho (excepto clorpromacina en que es poco)
Sedación	Poca	Mucha
Hipotensión	Poca	Mucha

*En la actualidad retirada del mercado en algunos países por su cardiotoxicidad. En Cuba bajo vigilancia farmacológica.

Tabla 1.15. Características de los antipsicóticos, según su afinidad por los receptores

Fármacos	Afinidad por receptores					
	D_1	D_2	α	H_1	M	$5HT_2$
Clorpromacina	++	+++	+++	++	++	+
Tioridacina	+	++	+++	-	++	++
Haloperidol	+	+++	±	+	±	+
Flupentizol	++	+++	++	-	-	+++
Sulpiride	-	+++	-	-	-	-
Clozapina	++	++	++	++	++	+++
Risperidona	-	+++	++	-	-	+++

Adaptada de: *Parmacology*, Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., Fourth Edition, 1999.

Tabla 1.16. Características de los antipsicóticos atípicos que le proporcionan ventajas sobre los clásicos

Características ideales de los antipsicóticos atípicos
Neuroquímicas
Antagonización de varios sistemas de neurotransmisión
Menor afinidad por los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado que los mesolímbicos
No incrementar los niveles de prolactina
Clínicas
Eficacia clínica tanto en síntomas positivos como negativos
Eficacia en pacientes refractarios a la acción antagonista dopaminérgica
Menor incidencia de síntomas extrapiramidales

Tomado de: Ortíz Lobo A., Mata Ruiz, I. *Nuevos Antisicóticos.* Inf. Ter. Sist. Nac. Salud (2001); htt//www.msc.es//Farmacia/infmedic.

Tabla 1.17. Frecuencia relativa de efectos adversos comunes de los antipsicóticos, a dosis terapéuticas usuales

Psicofármacos	Rango usual de dosis diaria (mg)	Sedación	Hipotensión postural	Efecto anticolinérgico	Efectos extra-piramidales	Ganancia de peso
			Antipsicóticos atípicos			
Clozapina	200-600	+++	+++	+++	+	+++
Olanzapina	5-20	+++	+	++	+	+++
Risperidona	2-6	++ (inicialmente)	+++ (inicialmente)	0	++	++
			Antipsicóticos clásicos o típicos			
Clorpromacina	75-500	+++	+++	+++	++	+++
Droperidol	5-10 (intramuscular)*	++	+	+	+++	+
Flufenacina	5-20	+	+	+	+++	+++
Haloperidol	1-7,5	+	+	+	+++	++
Pimocida	2-12 **	++	+	+	+++	+
Tioridacina	300-600	+++	+++	+++	+	+++
Trifluoperacina	5-20	+	++	+	+++	++

Frecuencia aproximada de efectos adversos:
0 (<2 %) = Insignificante o ausente; + (>2 %) infrecuente; ++ (>10 %) = moderadamente frecuente; +++ (>30 %) = frecuente
* Dosis >5 mg no se deben dar, si no se tiene acceso inmediato a monitoreo de electrocardiograma y facilidades de resucitación
** Usar dosis >12 mg solo bajo supervisión especializada.

Modificada de: *Are atypical antipsychotics advantageous*? - The case for. Aust Prescr 2004; 27:146-9.

Tabla 1.18. Efectos indeseados de los antipsicóticos clásicos

Antipsicóticos clásicos Fármaco	Otros efectos indeseados	Notas de interés
Clorpromacina	Aumenta la prolactina (ginecomastia), hipotermia, efectos anticolinérgicos, reacciones de hipersensibilidad e íctero obstructivo	Clase fenotiacina: flufenacina y trifluoperacina son similares pero: no causan íctero, producen menos hipotensión, causan más extrapiramidalismo y la flufenacina es disponible en prepación de depósito
Tioridacina	Similar a la clorpromacina, pero no produce íctero	Clase fenotiacina: primer fármaco con baja tendencia a producir extrapiramidalismo*
Haloperidol	Similar a la clorpromacina, pero no produceíctero. Menos efectos colaterales anticolinérgicos	Clase butirofenona: antipsicótico de amplio uso. Fuerte tendencia a producir extrapiramidalismo
Flupentizol	Aumento de la prolactina (ginecomastia) e intranquilidad	Similar al clopentizol. Disponible en forma de depósito

Traducida de: *Pharmacology*, Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., Fourth Edition, 1999.
*Suspendida en algunos países como España, por producir QT prolongado, arritmia y muerte súbita. En Cuba en vigilancia farmacológica.

Tabla 1.19. Efectos indeseables de los antipsicóticos atípicos

Antipsicóticos atípicos Fármaco	Otros efectos indeseados	Notas de interés
Sulpiride	Aumento de la prolactina (ginecomastia)	Clase benzamida Antagonista selectivo D_2/D_3 Menos extrapiramidalismo que con haloperidol Pobre absorción Remoxiprida y pimozida (de larga duración) son similares
Clozapina	Riesgo de agranulocitosis (aproximadamente 1 %), se requiere del conteo de células sanguíneas de manera regular Convulsiones Salivación Efectos colaterales anticolinérgicos Ganancia de peso	Clase dibenzodiacepina Antagonista del receptor D_4 No extrapiramidalismo Eficaz en pacientes "resistentes al tratamiento" Efectivo frente a los síntomas positivos y negativos La olanzapina es similar, pero no tiene riesgo de agranulocitosis
Risperidona	Ganancia de peso Extrapiramidalismo a altas dosis Hipotensión	Clase bencixazol Efectivo frente a los síntomas negativos (?)

Traducida de: Tabla 34.1 del Capítulo 34. *Pharmacology*, Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., Fourth Edition, 1999.
(?) Pendiente de más estudios.

estados agudos, los menos potentes y el grupo de los atípicos que tienen ciertas ventajas con respecto a los clásicos. Estos fármacos se pueden agrupar atendiendo a su acción sobre receptores, efectos indeseables y aspectos de interés particular (Tablas 1.15-1.19).

Efectos farmacológicos. La clorpromacina (1947), droga prototipo de los antipsicóticos clásicos o neurolépticos, mostró ser única en controlar psicóticos, sin sedarlos de manera excesiva. Esta bloquea la acción de la histamina, catecolaminas, acetilcolina y 5 hidroxitriptamina (ver Tabla 1.15).

Efectos conductuales. Sedación. Son importantes sedantes al inicio del tratamiento, pero al efecto se desarrolla tolerancia y es variable según el fármaco (ver Tabla 1.17). Aunque son ansiolíticos, no deben utilizarse con este fin, por sus efectos autonómicos y neurológicos adversos. El riesgo de aparición de EEP, entre ellos discinesia tardía, luego de administración prolongada, los hace menos convenientes para el tratamiento de la ansiedad. Paradójicamente pueden producir ansiedad intensa e inquietud (acatisia) (Tabla 1.20). Difieren de los hipnóticos y ansiolíticos que causan somnolencia y confusión con euforia más que apatía.

Tabla 1.20. Características de los efectos neurológicos adversos de los neurolépticos y su tratamiento.

Reacción	Frecuencia	Tiempo de riesgo máximo	Tratamiento
Distonía aguda Espasmo muscular, cara, cuello, espalda protusión de lengua, crisis oculógiras y espasmo laríngeo Acatisia	10 % varones jóvenes	1- días	Los antiparkinsonianos son diagnósticos y curativos
Quejas subjetivas de inquietud motora Incapacidad de permanecer quieto No ansiedad No agitación	20 % mujeres de edad mediana	5-60 días	Reducir dosis o cambiar de fármaco. Pueden ser de utilidad, las antiparkinsonianos o el propranolol
Parkinsonismo Rigidez muscular, bradicinesia, temblor (extremidades inferiores), marcha arrastrada y máscara facial	15 % mujer Ancianos Primeros 90 días	5-30 días	Antiparkinsonianos
Síndrome neuroléptico maligno Similar a la hipertermia maligna de los anestésicos Catatonía, rigidez muscular, cambio en intensidad del temblor, inestabilidad autonómica estupor, aumento de la creatinincinasa plasmática y a veces mioglobinemia, elevación de la temperatura corporal y confusión mental	Raro y grave	Semanas, persiste luego de días de suspendido el fármaco (altas dosis de agentes potentes sobre todo parenteral)	Suspender de inmediato el neuroléptico; puede ser de utilidad el dantroleno o bromocriptina; eficaces los antiparkinsonianos. A veces el tratamiento es insatisfactorio
Temblor peribucal "síndrome del conejo" (discinesia tardía)	Raro	Después de meses o años de tratamiento	Antiparkinsonianos
Discinesia trdía Mov. coreoatetósicos de cabeza (síndrome buco-linguomasticatorio, *tics*), tronco (mayor % en jóvenes) y porción distal extremidades	Frecuencia: 20 % mujeres de edad > 50ª. Tratamiento prolongado (>6 meses)	Después de meses o años de tratamiento	Es crucial la prevención: el tratamiento es insatisfactorio

Tomada y modificado de: Tabla 18-2 del capítulo 18. Fármacos y tratamiento para trastornos psiquiátricos. Psicosis y ansiedad. Baldessarini, R.J., Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9na. ed. Editorial Mc Graw-Hill, Interamericana, 1996.

Síndrome neuroléptico. Caracterizado por reducción de la iniciativa, del interés por el ambiente y de las manifestaciones emocionales o de afecto, hay disminución de la ansiedad sin alterar la conciencia y facultades mentales. Aparece sobre todo a dosis elevadas de los neurolépticos potentes.

Control de los síntomas. Los pacientes psicóticos se vuelven menos agitados y los autistas en ocasiones son más reactivos, comunicativos y disminuyen la conducta agresiva e impulsiva. Los síntomas psicóticos desaparecen de forma gradual; a las 2-3 semanas del tratamiento se controlan la excitación psicomotora, la inquietud, irritabilidad, agresividad e insomnio. Los síntomas afectivos (ansiedad, depresión, tendencia esquizoide), responden a las 5 semanas y las últimas en controlarse son los síntomas relacionados con las funciones perceptivas y cognoscitivas (alucinaciones, delirios y pensamiento desorganizado o incoherente), alrededor de la 6-8 semanas. Con los neurolépticos incisivos (flufenacina y trifluoperacina), el control de síntomas puede ocurrir a la inversa y esto le permite su utilidad en trastornos agudos psicóticos.

Efectos en la actividad motora. Producen acatisia, alivian en ocasiones los signos catatónicos, sin embargo, pueden inducir rigidez, bradicinesia que imitan la catatonía sobre todo con neurolépticos potentes a altas dosis. Este efecto desaparece al suspender el fármaco o adicionando un antiparkinsoniano.

Efectos en el sueño. Tienden a normalizar los trastornos de este en pacientes psicóticos. Los neurolépticos más potentes no producen somnolencia.

Efectos en áreas específicas del sistema nervioso. Corteza cerebral. Disminuyen el umbral convulsivo e inducen trastornos epilépticos (sobre todo con fenotiacinas de baja potencia. Las butirofenonas tienen efecto variable). Las convulsiones son más frecuentes si hay antecedentes de epilepsia o algún trastorno predisponente. La clozapina puede inducir convulsiones en no epilépticos y esto guarda relación con la dosis. La clozapina, fenotiacinas y tioxantenos de baja potencia se emplearan con precaución en epilépticos no tratados y en pacientes con síndrome de abstinencia por depresores centrales (alcohol, barbitúricos o BDZ). En epilépticos, si se usan dosis moderadas de manera gradual y se mantiene el tratamiento anticonvulsivo, se pueden usar con seguridad los piperazínicos (flufenacina y trifluoperacina).

Ganglios basales. Los EEP se explican por sus efectos antidopaminérgicos D_2. Los atípicos (de baja afinidad D_2), tienen poca tendencia a producir estos efectos, mientras los clásicos pueden causar diferentes reacciones extrapiramidales (distonía aguda, parkinsonismo, acatisia, discinesia tardía) (ver Tabla 1.20). Unas son de carácter hipercinético y otras hipo o acinético, esto guarda relación con el bloqueo selectivo de diferentes tipos de receptores dopaminérgicos que originarían discinesia o parkinsonismo. El síndrome de discinesia tardía resulta de un estado de *hipersensibilidad dopaminérgica* (aumento de la síntesis de receptores dopaminérgicos) por el bloqueo persistente dopaminérgico y simula lo que sucede con el exceso de levodopa. Los antipsicóticos con potentes efectos anticolinérgicos (tioridacina) producen menos extrapiramidalismo. En tratamientos prolongados, aparece tolerancia a algunos EEP y estos efectos agudos disminuyen o desaparecen con el tiempo o cuando se administran junto a anticolinérgicos, que bloquean el incremento de recambio de dopamina (DA) en los ganglios basales inducida por antipsicóticos, pero no parecen hacerlo en la áreas límbicas que tienen terminaciones dopaminérgicas.

Sistema límbico. Los posibles sitios de acción para los efectos antipsicóticos radican en los sistemas límbico y mesocortical, donde producen bloqueo dopaminérgico D_2.

Hipotálamo y sistemas endocrinos. Incrementan la secreción de prolactina, excepto para clozapina, para estos fármacos hay una relación entre potencia sobre efectos en la conducta y liberación de prolactina A este efecto no se provoca tolerancia y es reversible a la interrupción del tratamiento. Aparece ingurgitación mamaria y galactorrea incluso en varones que reciben altas dosis del fármaco. Deben evitarse en pacientes con carcinoma mamario confirmado, sobre todo en aquellas con metástasis.

Algunos neurolépticos reducen la secreción de gonadotropinas, estrógenos y progestágenos (explican la aparición de amenorrea), inhiben la descarga de hormona liberadora de corticotropina, que se presenta ante el estrés e interfieren en la secreción de hormona hipofisaria del crecimiento, pero no son efectivos en la acromegalia, ni retardan el crecimiento o desarrollo en niños.

Los de baja potencia provocan aumento de peso y del apetito. En algunos prediabéticos la clorpromacina puede trastornar la tolerancia a la glucosa y la liberación de insulina.

Poseen efecto poiquilotérmico (clorpromacina), por lo que puede aparecer hipotermia e hipertermia según la temperatura ambiente.

Tallo cerebral. Deprimen los reflejos vasomotores explicando así parte del efecto hipotensor. Las dosis clínicas tienen poco efecto sobre la respiración y dosis tóxicas no suelen producir coma, ni supresión de las funciones vitales que pongan en riesgo la vida, de ahí su seguridad.

Zona quimiorreceptora de disparo emético bulbar. A bajas dosis son antieméticos, incluso ante la emesis inducido por fármacos (apomorfina, derivados del cornezuelo del centeno), o cualquier tipo de náusea o vómito que provenga de estimulación de los receptores dopaminérgicos, pero carecen de efecto cuando la emesis es por acción en el ganglio nodoso o de manera local en el tubo digestivo. Muchos antipsicóticos (clorpromacina y trifluoperacina) muestran efectos antieméticos por su antagonismo dopaminérgico a nivel de la zona quimiorreceptora de disparo emético bulbar. A mayor actividad antimética y extrapiramidal, disminuye la sedación e hipotensión. A diferencia de otros antieméticos, pueden ser administrados después que el paciente comienza a vomitar.

Sistema nervioso autónomo. Son antagonistas de los receptores periféricos: α adrenérgicos, $5HT_2$ y H_1, bloquean la captación intraneuronal de catecolaminas y sus efectos autonómicos son complejos e impredecibles (ver Tabla 1.15). La clorpromacina (anticolinérgico intermedio) puede provocar miosis (α bloqueo), mientras que la tioridacina (el más potente anticolinérgico de las fenotiacinas) provoca midriasis. Los antipsicóticos

potentes tienden a producir efectos anticolinérgicos con menor frecuencia.

La clorpromacina, produce constipación, reducción de las secreciones y la motilidad gástrica, disminución de la sudoración y la salivación. La retención urinaria es rara, ocurre en pacientes prostáticos.

La tioridacina, inhibe la eyaculación, sin interferir con la erección (bloqueo α).

Las fenotiacinas también son importantes antihistamínicos.

Efectos renales. La clorpromacina es un débil diurético, por su acción directa en el túbulo renal inhibiendo la absorción de agua y electrólitos y es depresor de la secreción de hormona antidiurética (ADH).

Cardiovascular. Sus efectos derivan de combinación de efectos vasculares, cardíacos, centrales y autonómicos. Puede producir hipotensión postural leve (sistólica) a la que se desarrolla tolerancia, aunque puede persistir sobre todo en ancianos. Este efecto es más relevante con clorpromacina y es menor con tioridacina, haloperidol y los atípicos. Las fenotiacinas de baja potencia producen efecto inotropo negativo, antiarrítmico tipo quinidínico y alteran el electrocardiograma (prolonga el intervalo Q-T y P-R, depresión del segmento ST). La tioridacina produce alta incidencia de cambios del electrocardiograma, arritmias ventriculares y muerte súbita, lo que explica su actual retiro del mercado, esto es poco frecuente con antipsicóticos potentes.

Otros efectos. Íctero obstructivo por hipersensibilidad, pero se pueden usar con precaución en pacientes con hepatopatía.

Mecanismo de acción. El bloqueo possináptico de los receptores de dopamina D_2, se correlacionan a nivel mesolímbico con la acción antipsicótica de los neurolépticos y a nivel nigroestriado con la producción de EEP (Fig. 1.5). Según sea el fármaco así será su afinidad por ciertos receptores. La clozapina, tiene alta afinidad por el receptor D_4 y menos por el D_2 y su bloqueo forma parte de su mecanismo. Esta actúa sobre todos los receptores dopaminérgicos (D_1, D_2, D_3, D_4 y D_5), pero especialmente en D_4, y serotoninérgicos (5-HT: 5-HT_2, $5HT_3$), especialmente 5-HT_2, noradrenérgicos (α_1 y α_2), histamínicos y colinérgicos.

Farmacocinética. Absorción. Errática oral. Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas en plazo de 2- 4 h. Su biodiponibilidad se incrementa (4-10 veces) con los preparados líqui-

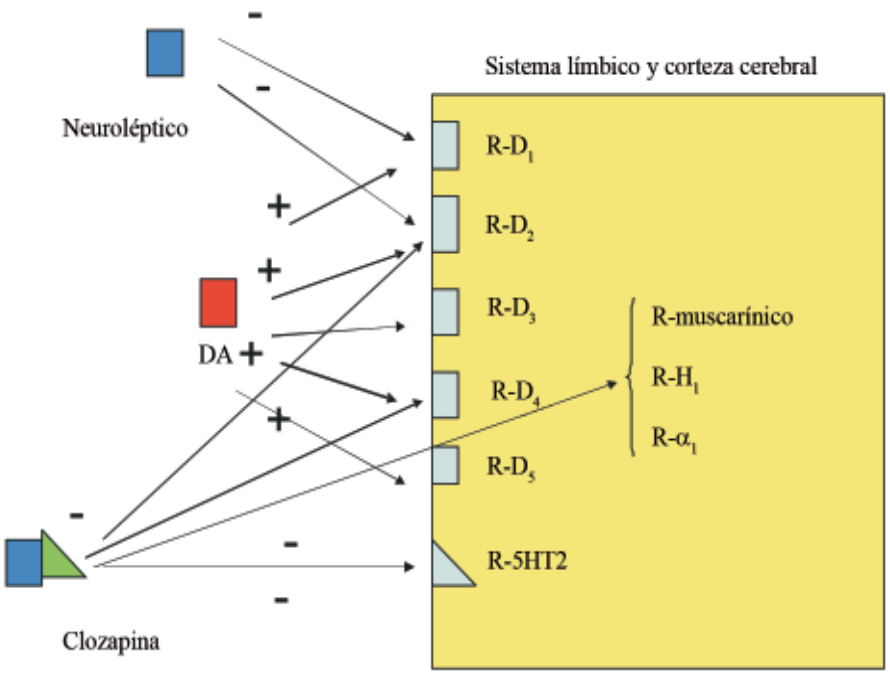


Fig. 1.5. Mecanismo de acción de los antipsicóticos. El mecanismo de acción de los antipsicótico clásicos (neurolépticos) se relaciona con el bloqueo de los receptores D_1 y D_2 possinápticos del sistema límbico y de la corteza cerebral, que compiten con la DA a este nivel, impidiendo los efectos de este neurotrasmisor. La clozapina (antipsicótico atípico), además de bloquear estos receptores (D_1 y D) bloquea al D_4 por el que tiene más afinidad, conjuntamente con el bloqueo de los receptores 5 HT_2, muscarínicos, histaminérgicos (H_1) y alfa (á). Ambos fármacos al inicio del tratamiento activan las neuronas adrenérgicas y habrá mayor liberación de DA, pero a largo plazo, estas neuronas se despolarizán, se inactivan y habrá disminución de la liberación de DA a nivel del SNC. En general los antipsicóticos demoran días o semanas para actuar, pero el bloqueo de los receptores es inmediato, sugiriéndose que tal vez otros efectos secundarios, por ejemplo el aumento del número de receptores D_2 en las estructuras límbicas, puede ser más importante que el efecto directo del bloqueo de receptores D_2, pero esto queda aún por dilucidar. El efecto sedante de los que lo poseen, ocurre de inmediato, permitiéndoles ser usados en las emergencias psiquíatricas. Hasta el presente ni el mecanismo de los efectos demorados ni su relación con la respuesta clínica son bien entendidos.

dos e intramuscular, pues se evita parte del primer paso hepático, apareciendo concentraciones perceptibles plasmáticas en plazo de 15 a 30 min. Los alimentos modifican la absorción gastrointestinal de manera incierta y los antiácidos la disminuyen. Es discutible si los anticolinérgicos disminuyen la absorción intestinal de los neurolépticos.

Distribución. Por su alta liposolubilidad se fijan en gran medida a membranas y proteínas, acumulándose en: cerebro, pulmón, y tejidos de rica irrigación. Pasan a circulación fetal y a la leche materna. La relación entre concentración plasmática y efectos clínicos es altamente variable y las dosis tienen que ser ajustadas según la base de ensayo y error. No se ha establecido las concentraciones plasmáticas que se vinculan con respuestas clínicas óptimas.

Metabolismo. Hepático mediante reacciones de conjugación y oxidación microsomal hepática, controladas genéticamente. Los metabolitos no contribuyen mucho a la respuesta farmacológica. Algunos antipsicóticos menos potentes inducen su propio metabolismo hepático. El feto, el lactante y el anciano tienen disminuidas su capacidad metabólica y de eliminación y los niños tienden a metabolizar estos fármacos con mayor rapidez que los adultos.

Excreción. Renal de escasa importancia. El $t_{1/2}$ es variable (15-30 h) y compuestos de depósito pueden tener valores de 15 días. No son dializables. Los efectos biológicos de dosis única, pueden mantenerse las 24 h y es posible administrar toda la dosis diaria de una vez, cuando el paciente se adapte a los efectos iniciales indeseables. La eliminación del plasma es más rápida que de los sitios de acción en el SNC. Puede haber metabolitos en orina, varios meses después de haber interrumpido su administración, esto quizás explique la baja tasa de exacerbación de la psicosis luego de la suspensión del tratamiento.

Los preparados de depósito se absorben y eliminan más lentamente. Muchos antipsicóticos pueden ser administrados oralmente o por inyección intramuscular una o dos veces al día. Las preparaciones de liberación lenta (*depot*), cuando se administran intramuscular, actúan por 2-4 semanas, pero inicialmente pueden producir efectos colaterales agudos. Estas reducen los problemas de incumplimiento del tratamiento.

Efectos indeseables de los antipsicóticos clásicos. Consultar las tablas 1.17-1.19.

Los efectos indeseables dependerán del fármaco, la dosis, la frecuencia de empleo y la susceptibilidad individual. Estos fármacos son seguros, aunque existen raros reportes de muerte por sobredosis, si se asocian a alcohol u otros fármacos. Se han referido casos de sobrevida incluso a dosis de 10 g de clorpromacina. Los más potentes tienen un alto índice terapéutico y la tioridacina y la clorpromacina tienen un índice mínimo. Los efectos indeseables más importantes son extensiones de sus acciones farmacológicas en los sistemas nervioso, autónomo, cardiovascular y endocrino.

Se ha promocionado mucho como ventaja de los atípicos, la menor incidencia de EEP, pero en la actualidad esto se cuestiona, dada la importancia de otros efectos indeseables que ellos presentan, como arritmias graves, aumento de peso, hiperglucemia, mayor riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con algunos atípicos.

Frecuentes. Visión borrosa, sequedad de la boca, efectos anticolinérgicos (algunos empeoran el glaucoma), congestión nasal, cefalea, insomnio, mareo, vértigos, convulsiones, hiperpirexia, trastornos extrapiramidales (acatisia, discinesias, distonía aguda), e hipotensión ortostática.

Ocasionales. Retención urinaria, reacciones urticarianas en la piel (incluyen urticaria o dermatitis por hipersensibilidad y fotosensibilidad excesiva a la luz ultravioleta). Amenorrea, alteraciones de la libido, ginecomastia, galactorrea (incluso en hombres), dificultad en la eyaculación. Interfieren en la tolerancia a la glucosa y en la liberación de insulina (hiperglucemia) sobre todo en prediabéticos. Aumento de peso, reacciones de hipersensibilidad, agranulocitosis, eosinofilia, leucopenia, leucocitosis, anemia aplástica, anemia hemolítica y púrpura.

Raras. Alteraciones del electrocardiograma (prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes), arritmias, taquicardia refleja, depresión cardíaca. Íctero (ligero, obstructivo, reversible), delirio, agitación, estados catatónicos, retinopatía pigmentaria a altas dosis de tioridacina, depósitos granulosos de la córnea y del cristalino, síndrome neuroléptico maligno, priapismo. La leucopenia (de menos de 1/10 000) y agranulocitosis son raras pero potencialmente fatales y ocurren en las primeras semanas de tratamiento. La leucopenia, es reversible si se suspende el antipsicótico ante los primeros signos, es más frecuente con clozapina (1-2 %), por lo que requiere monitoreo del conteo de células sanguíneas.

Otros efectos indeseables. Tolerancia y dependencia física. No se desarrolla adicción con los neurolépticos, pero si dependencia física (molestias para dormir, luego de varios días de interrupción abrupta del medicamento). Puede haber tolerancia a los efectos sedantes durante un período de días a semanas. Existe tolerancia cruzada entre los antipsicóticos. La tolerancia, se produce cuando se hacen cambios rápidos de dosis altas, de un tipo a otro agente y puede sobrevenir sedación, hipotensión y otros efectos autonómicos o

reacciones extrapiramidales agudas. La súbita interrupción de los antipsicóticos, previa administración prolongada de dosis elevadas de agentes potentes, lleva a la abstinencia y puede aparecer coreoatetosis.

Consideraciones acerca de los efectos extrapiramidales

Son 6 las variedades de síndrome neurológicos característicos, 4 de ellos (distonía aguda, acatisia, parkinsonismo y síndrome neuroléptico maligno raro) ocurren poco después de la administración del fármaco y las 2 restantes (temblor peribucal raro y discinesias tardías o distonía) son síndromes de aparición tardía que se producen después de tratamiento prolongado. En la tabla 1.20, se resumen algunas características y modos de tratamiento de dichos síndromes.

Existe menos riesgo de distonía aguda con los atípicos y estas manifestaciones pueden confundirse con reacciones histéricas o con convulsiones. En la acatisia se debe hacer el diagnóstico diferencial con la agitación de pacientes psicóticos, puesto que la última se trata con aumento de la dosis, mientras que la acatisia requiere lo contrario. Este síndrome muchas veces no se diagnostica e interfiere con la aceptación del tratamiento por el paciente. El síndrome parkinsoniano se confunde con la depresión por el semblante inexpresivo y los retrasos en los movimientos. Se trata con antiparkinsonianos anticolinérgicos o amantadina y el uso de levodopa o bromocriptina entraña el riesgo de inducir agitación y empeoramiento de la enfermedad mental. El síndrome neuroléptico maligno es raro, pero usualmente reversible, aunque la muerte por fallo renal o cardiovascular es alta (10-20 %) y requiere atención inmediata. El temblor peribucal o *síndrome del conejo* es raro, puede aparecer tardíamente en el tratamiento crónico, clasifica en las discinesias tardías y el término se reserva para las reacciones coreoatetósicas o distónicas después del tratamiento prolongado. La discinesia tardía discapacitante, con frecuencia irreversible, generalmente empeora al discontinuar el antipsicótico, es resistente al tratamiento y las remisiones espontáneas son pocas. Todos estos movimientos desaparecen durante el sueño, al igual que otras manifestaciones extrapiramidales.

Teorías del mecanismo de la discinesia tardía

Se asocia con un gradual incremento en el número de receptores D_2 del cuerpo estriado lo cual es menos marcado con los atípicos. Otra posibilidad es que el bloqueo crónico de los receptores dopaminérgicos inhibitorios, incrementa la liberación de catecolaminas y/o glutamato en el cuerpo estriado llevando a una neurodegeneración citotóxica.

Los antiparkinsonianos carecen de efectividad en las discinesias tardías y otras formas de coreoatetosis o enfermedad de Huntington, e incluso las pueden agravar. Hasta la fecha no se cuenta con el tratamiento adecuado para estos problemas.

Prevención de las manifestaciones neurológicas por la toma de neurolépticos

Estas prevenciones son:

1. No emplee sistemáticamente antiparkinsonianos en la prevención de reacciones extrapiramidales tempranas, estas aumentarían la complejidad, los efectos adversos y los gastos del tratamiento. Resérvelos para las reacciones de eficacia conocida.
2. Emplear racionalmente los antipsicóticos, en psicóticos crónicos o recurrentes, reduce el riesgo de discinesia tardía.
3. Utilice la dosis mínima eficaz en el tratamiento a largo plazo, e interrumpa en cuanto sea prudente hacerlo o cuando no aparezca respuesta satisfactoria.
4. En psicóticos con síntomas sostenidos y discinesia, la clozapina es una alternativa, pero ante el riesgo de agranulocitosis, indique conteo leucocitario semanal.
5. No utilice levodopa en las reacciones extrapiramidales por el riesgo de empeorar la psicosis y aparición de agitación.

Efectos indeseables de los antipsicóticos atípicos. Metaanálisis recientes indican que excepto la clozapina, que es de mayor eficacia en pacientes esquizofrénicos resistentes a los antipsicóticos clásicos; la eficacia de los atípicos, no es superior a la de los convencionales, para los síntomas psicológicos y de conducta de la demencia. El tratamiento de 6 a 12 semanas se asocia con frecuencia a EEP (13-23 %), somnolencia y dificultad para caminar; aunque los mensajes promocionales insisten en que los atípicos producen menos EEP que los clásicos y de ahí su ventaja terapéutica, estos obvian los efectos metabólicos y otros de importancia, por lo que en la actualidad se discute esta posible ventaja.

Todos los nuevos antipsicóticos tienen efectos adversos que se solapan con los producidos por los clásicos (sedación, disforia, disfunción sexual, ganancia de peso, efectos endocrinos adversos, cardiovasculares, autonómicos, anticolinérgicos además los EEP, aunque la incidencia e intensidad de estos varían entre fármacos (ver Tablas 1.17 y 1.19). Algunos antipsicóticos han tenido que suspenderse poscomercialización, por sus efectos indeseables. Los nuevos presentan efectos idiosincrásicos de significación clínica aún por determi-

nar. Entre estos se encuentran: reducción en el volumen de eyaculación, elevación transitoria de las transaminasas, cambios en las hormonas tiroideas, problemas oculares (cataratas en animales), alteraciones en el electrocardiograma e importante aumento de peso. El diferente perfil de efectos secundarios de estos fármacos no significa que sean más tolerados, ni un mayor cumplimiento del tratamiento o una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes. El coste elevado es también un problema de los nuevos antipsicóticos que son tan eficaces como el haloperidol, para el tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis.

Principales desventajas de los antipsicóticos clásicos. El 30 % de los esquizofrénicos son resistentes al tratamiento, por causas desconocidas y esto es un problema terapéutico mayor. Los clásicos controlan de manera efectiva los síntomas positivos (desórdenes del pensamiento, ilusiones, alucinaciones, etc.), pero son inefectivos en los síntomas negativos (aplanamiento emocional y aislamiento social). Algunos de los atípicos (clozapina) vencen en algún grado ambas desventajas, mostrando eficacia en pacientes resistentes y mejorando tanto síntomas negativos como positivos.

Interacciones de los antipsicóticos. La clorpromacina potencia los depresores centrales como: alcohol, anestésicos, sedantes, analgésicos, hipnoanalgésicos, hipnóticos, antihistamínicos y fármacos para el resfriado común; los antipsicóticos aumentan el efecto de los analgésicos, por lo que se han empleado en: cólico nefrítico, cáncer terminal o como premedicación anestésica. La clorpromacina aumenta el efecto miótico, sedante y analgésico de la morfina; incrementa la depresión respiratoria provocada por meperidina; los betabloqueadores pueden aumentar su toxicidad; inhiben las acciones de los agonistas dopaminérgicos directos o de la levodopa. La clorpromacina impide los efectos antihipertensivos de la guanetidina al bloquear su captación por los nervios simpáticos (menor con antipsicóticos potentes como molindona); al producir hipotensión postural (los de baja potencia), sus interacciones con los antihipertensivos pueden resultar impredecibles. La tioridacina puede anular parcialmente el efecto inotropo positivo de la digital; los efectos anticolinérgicos (tioridacina, clozapina) pueden producir taquiarritmias e intensificar los efectos periféricos y centrales (confusión y delirios) de otros anticolinérgicos, como los ATC y los antiparkinsonianos. Los sedantes y anticonvulsivos inductores de enzimas microsomales hepáticas (carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína, pero no el valproato) pueden intensificar el metabolismo de los antipsicóticos y tener repercusión clínica; los ISRS (fluoxetina) pueden aumentar las concentraciones de los neurolépticos; los ATC y los IMAO pueden potenciar los efectos indeseables de las fenotiacinas. Los antiácidos reducen la absorción gastrointestinal de la clorpromacina y los antipsicóticos interfieren con los análisis de laboratorio y puede aparecer tolerancia anormal a la glucosa, aumento del colesterol y falsos positivos del *test* inmunológico del embarazo.

Usos. Su mayor uso es en el tratamiento de la esquizofrenia y las emergencias agudas de la conducta. Son eficaces en el control de los síntomas agudos de esquizofrénicos y en mejorar su calidad de vida, además el tratamiento a largo plazo es efectivo en prevenir la recurrencia de los ataques y es un factor mayor para permitir a los esquizofrénicos tener una vida normal. Las preparaciones depot se usan frecuentemente en el tratamiento de mantenimiento. El abordaje psicofarmacológico de las psicosis y la esquizofrenia, no puede desplazar las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales, sino complementarlas.

Son usados como terapia adyacente en la depresión psicótica y la manía. Son alternativas del tratamiento electroconvulsivante en la depresión grave, con tintes psicóticos y a veces para tratar a los pacientes con trastornos psicóticos orgánicos.

Las fenotiacinas son útiles como antieméticos y el haloperidol se ha usado en el tratamiento de la Corea de Huntington.

Precauciones, contraindicaciones y consideraciones en poblaciones especiales. No existen contraindicaciones absolutas, pero si precauciones al elegir el psicofármaco. Los pacientes con afecciones cardíacas, accidente vascular encefálico (AVE), síndrome cerebral agudo agitado, demencia, delirios, ancianos, niños, pacientes con hepatopatía o problemas en la eyaculación usarán bajas dosis de antipsicóticos potentes. Los antipsicóticos de baja potencia (mayor extrapiramidalismo), no se administrarán en pacientes con síndrome de retirada por alcohol, barbitúricos u otros sedantes. Tampoco se indicarán en pacientes con cáncer mamario, glaucoma o embarazadas.

En pacientes geriátricos no se indicarán las fenotiacinas menos potentes, por sus efectos autonómicos y sedantes y se preferirá el haloperidol (prototipo de agente de alta potencia). Generalmente se indican la mitad de la dosis indicada en el adulto joven, en dosis dividida.

Desde el 2005 se conoce que los pacientes con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos atípicos, tienen un mayor riesgo de muerte, pero recientemente esta alerta se ha extendido a los tratados con los antipsicóticos clásicos. Las causas de mortalidad varían en los reportes, la mayoría se relacionan con eventos cardiovasculares (muerte súbita e insuficiencia cardíaca) o muerte por infecciones (neumonías).

La clorpromacina es considerada categoría de riesgo C en el embarazo, atraviesan la barrera placentaria

Tabla 1.21. Rango de dosis de los neurolépticos más empleados en el tratamiento de las psicosis

Neuroléptico	Tratamiento agudo (mg/día)	Tratamiento de mantenimiento	Presentación (mg)	Vía de administración
Cloropromacina	200-1 000	50-400	Gt: 1 mL=20	Vía oral
			Tabletas: 25-50	Vía oral
			Ámpulas: 25-50	Vía intramuscular e intravenosa
			Supositorios: 25	Vía rectal
Tioridacina	200-800	50-400	Comprimidos: 10-25 (50 y 100)	Vía oral
Trifluoperacina	10-60	4-30	Tabletas: 1-5	Vía oral
			Ámpulas: 5	vía parenteral
Flufenacina	5-60	1-15		Vía oral
				Vía intramuscular
Haloperidol	5-50	1-15	Tabletas: 1,5 (5)	Vía oral
			Ámpulas: 5	Vía intramuscular e intravenosa
Fluspirileno	Comenzar 2 mg/semanal	2-8 mg/semanal		Vía intramuscular

Tabla tomada y modificada de: *Política de uso de los psicofármacos*, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

y pueden incrementar la secreción de prolactina materna. Son embriotóxicas y existen reportes de ictericia, hipo, hiperreflexia y EEP en neonatos cuyas madres las recibieron durante el embarazo. Se distribuye en la leche materna, por lo que puede producir somnolencia, riesgo de distonías y disquinesia tardía en el lactante. Los niños y ancianos son más susceptibles a los EEP y los últimos, además, a los efectos anticolinérgicos.

A pesar de su efectividad la terapia a largo plazo con antipsicóticos, incrementa el riesgo de discinesia. Las asociaciones de antipsicóticos no son mejores que la monoterapia.

Presentaciones, vías de administración y rango de dosis. Se muestran en la tabla 1.21.

No existe un perfil de actividad específico de los diferentes neurolépticos para los diferentes síntomas. Las dosis para el tratamiento agudo y el mantenimiento varía entre individuos. Para los estados agudos se usan preparados de administración i.m. o v.o. dividido en 3 tomas, mientras que para el mantenimiento, es preferible para mejorar el cumplimiento, administrar una dosis única nocturna (produce sedación y disminuye la incidencia de hipotensión ortostática).

Se deben esperar de 10 a 14 días para obtener una mejoría significativa, así como esperar un tiempo prudencial antes de proponer un cambio de antipsicótico. Los preparados de acción retardada para ser administrados por vía i.m., pueden administrarse cada 2 semanas o 1 vez al mes y son de utilidad para mejorar el cumplimiento del tratamiento.

Los pacientes esquizofrénicos con tratamiento ambulatorio crónico usarán antipsicóticos de potencia elevada y de acción prolongada por vía parenteral (decanoato de flufenacina). Los pacientes debilitados o con antecedentes de reacciones extrapiramidales deben iniciar el tratamiento con dosis más bajas.

La clozapina de eficacia superior a otros, en el tratamiento de la esquizofrenia tiene por dosis recomendada 25-50 mg/día. La dosis se puede incrementar gradualmente cada 1-2 semanas, hasta los 300 mg/día.

Medicamentos empleados en la hiperactividad y déficit de la atención en niños

Los psicoestimulantes de pocos usos clínicos aprobados se pueden clasificar en: convulsivantes y estimulantes respiratorios o analépticos; estimulantes psicomotores o psicotónicos (anfetamina, metilfenidato, cafeína y cocaína) y fármacos psicotomiméticos o psicodélicos. De ellos, el metilfenidato, paradójicamente se usa en el tratamiento del desorden de hiperactividad y déficit de la atención en niños, para atenuar la influencia de esto en el aprendizaje y adecuación social; pero su mecanismo de acción permanece desconocido. Entre las limitantes de su uso se encuentran: la farmacodependencia. Los síntomas de abuso y adicción provocaron que muchas de esas sustancias fueran desplazadas del arsenal terapéutico por tales riesgos potenciales (Tabla 1.22).

Psicoestimulantes (estimulantes psicomotores o psicotónicos)

Metilfenidato

Producen un marcado efecto en la función mental y el comportamiento y provocan: excitación, euforia, reducen la sensación de fatiga y aumentan la actividad motora.

Comprenden este grupo la anfetamina, dextroanfetamina, dietilpropión y metilfenidato todos con efectos similares a la metilenodioximetanfetamina (MDMA) o éxtasis.

Del grupo se estudiará el metilfenidato, que comparte con la anfetamina (prototipo del grupo), la mayoría de sus efectos. Por ser esta de poco empleo en la práctica médica habitual se hará solo una breve referencia.

Efectos farmacológicos. Posee efectos más prominentes sobre las actividades mentales que sobre las motoras, produce aumento de la actividad psíquica y mayor rendimiento intelectual, pudiendo llegar a la excitación psíquica y el insomnio. Sus efectos psíquicos dependen de la dosis y de la personalidad del individuo. Se ha usado por personas que necesitan mantenerse en alerta, bajo condiciones de extrema fatiga y ha estado en boga entre los estudiantes, como un medio de ayuda para la concentración antes y durante los exámenes.

Efectos periféricos simpaticomiméticos. Elevación de la tensión arterial, arritmias inhibición de la motilidad gastrointestinal, midriasis, broncodilatación (sin repercusión clínica), contracción del esfínter de la vejiga urinaria.

Tabla 1.22. Características de los estimulates centrales y psicotomiméticos

Categorías	Ejemplos	Modo de acción	Significación clínica
Estimulantes psicomotores	Anfetamina y relacionados (dexanfetamina, metilanfetamina, metilfenidato, fenfluramina y metilenodioximetanfetamina)	Liberación de catecolaminas Inhibición de la recaptación	Uso clínico muy limitado por producir dependencia, efectos simpaticomiméticos y riesgo de hipertensión pulmonar. Algunos usados como supresores del apetito. De importancia como droga de abuso
	Cocaína	Inhibición de la recaptación de catecolaminas	Importante como droga de abuso. Riesgo de daño fetal. En ocasiones usados en anestesia nasofaringea y oftálmica
	Metilxantinas (cafeína y teofilina)	Inhibición de la fosfodiesterasa Antagonista de la adenosina (la relevancia de estas acciones para los efectos centrales no está claro)	Aunque la cafeína se incluye en algunos *tónicos* su uso clínico no se relaciona con su actividad estimulante Teofilina usada por su acción sobre el músculo cardíaco y bronquial Constituyentes de bebidas
Psicotomiméticos (alucinógenos)	Ácido dietilamida del ácido lisérgico)	Mezcla de agonista/antagonista en receptores 5 HT	No tiene uso clínico
	Mescalina	No conocido. Similar químico a la anfetamina	-
	Psilocibina	Relación química con la 5 hidroxitriptamina. Probable acción sobre receptores 5 HT	-
	Tetrahidroxi canabinoide (THC)	Depresor del sistema nervioso central, ligera acción psicotomimética	No uso clínico establecido
	Fenciclidina	Similar químico de la ketamina Similar a la ketamina. Bloquea receptores- NMDA	Propuesto originalmente como anestésico, ahora importante como droga de abuso y como modelo de esquizofrenia

Traducido de: *Pharmacology* Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M., Fourth Edition, 1999.

Tolerancia y dependencia. La tolerancia se desarrolla rápidamente con los efectos simpaticomiméticos periféricos y anorexigénicos, pero más lentamente para la estimulación locomotora y la conducta estereotipada.

La administración continua de anfetamina puede producir psicosis, que remeda al ataque esquizofrénico agudo, con alucinaciones, acompañados de síntomas paranoicos y conducta agresiva, también puede aparecer conducta estereotipada repetitiva. Luego de administración continua cuando se suspende produce sueño profundo, el individuo se siente en exceso letárgico, depresivo, ansioso (algunas veces hasta con intentos suicidas) y frecuentemente está hambriento. Estos efectos pueden resultar de la depleción de los almacenes de noradrenalina y dopamina, pero las evidencias no están aún claras.

Mecanismo de acción. Son aminas simpaticomiméticas de acción mixta que actúan liberando monoaminas: NA, DA y 5 HT de las terminaciones adrenérgicas y de los nervios terminales en el cerebro, así como estimulando directamente los receptores adrenérgicos y triptaminérgicos. Los efectos en la conducta se deben a la liberación de catecolaminas (principalmente de dopamina) en el cerebro.

Farmacocinética. Absorción buena por vía oral, llega a concentraciones máximas a las 2 h. Las concentraciones encefálicas son superiores a las plasmáticas. Su vida media es de 1 a 2 h y su excreción es urinaria.

Efectos indeseables. Frecuentes. Insomnio, terrores nocturnos, nerviosismo, intranquilidad, irritabilidad, euforia que puede ir seguida de fatiga y depresión, boca seca, anorexia, dolor abdominal, cefalea, vértigos, tremor, sudación, taquicardia, palpitaciones, incrementos de la tensión arterial, alteraciones de la libido e impotencia.

Ocasionales. Reacciones psicóticas, daño muscular (rabdomiólisis) y complicaciones renales.

Raros. Cardiomiopatía, retraso del crecimiento en niños (en tratamientos prolongados). Sobredosis aguda. Hiperpirexia, midriasis, hiperreflexia, dolor torácico, arritmias cardíacas, confusión, estados de pánico, comportamiento agresivo, alucinaciones, delirio, convulsiones, depresión respiratoria, coma y muerte.

Interacciones. Con IMAO y betabloqueadores (hipertensión severa); guanetidina que disminuye su efecto antihipertensivo; ATC (arritmias cardíacas severas); alcalinizantes urinarios: reducen su excreción renal; retrasa la absorción de la etosuximida, fenitoína y fenobarbital; clorpromacina, haloperidol y litio (inhiben sus efectos estimulantes); disulfiram (puede inhibir el metabolismo y la excreción de las anfetaminas); el uso simultáneo con halotano de los fármacos simpaticomiméticos puede incrementar el riesgo de arritmias cardíacas, y los ATC y los IMAO potencian el efecto de las anfetaminas.

Usos clínicos. Tratamiento del desorden de hiperactividad y déficit de la atención en niños. Como coadyuvante en síndromes hipercinéticos infantiles con disfunción encefálica mínima, donde mejoran el comportamiento y la capacidad de aprendizaje, pero no debe abusarse de su empleo. Se han usado aunque su efectividad es dudosa, en el tratamiento de la narcolepsia asociados con los ATC, así como en la depresión, pero no superan a otros fármacos más específicos que ya se han estudiado.

Contraindicaciones. En hipertensos severos, hipertiroideos, pacientes con glaucoma, agitación e hiperexcitabilidad.

Precauciones. No se aconseja su uso como estimulante central y debe limitarse en pacientes con astenia, hipertensos leves, ansiedad, insomnio, agitación, esquizofrénicos, personalidad psicopática, fatiga crónica, hipertiroideos, cardiópatas, hipertensos leves, insuficientes renales, aterosclerosis cerebral, síndrome de Tourette o predisposición a *tics*. Reducen el umbral convulsivo en epilépticos.

Poblaciones especiales. Debe evitarse en el embarazo y lactancia materna. Categoría de riesgo C en el embarazo.

Presentación, vías de administración y rango de dosis. Se presenta en tabletas de 10 mg y el rango es de 10 a 40 mg/día y la dosis máxima de 60 mg/día. Se usan por vía oral.

Bibliografía

Alprazolam, M.D. (2000): "Consult-Drug Text. Mosby's Genrx". Mosby, Inc, 10th ed. Disponible en http://home.mdconsult.com/das/drug/body/0/1/140.html Consultado: 22 de julio de 2001.

Arguedas, J.A. (2003): "Actualización en farmacoterapia. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina". Actualización Médica Periódica; 22, abril. www.ampmd.com. Consultado: 23 de diciembre de 2004.

Baldessarini, R.J. (2003): "Fármacos y tratamiento para los trastornos psiquiátricos. Depresión y trastorno de ansiedad". Capítulo 18. .En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 10ma. ed., pp. 455-492.

Baldessarini, R.J. y F.I. Tarazi (2003): "Fármacos y tratamiento para los trastornos psiquiátricos. Psicosis y manía". Capítulo

20. En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 10ma. ed., pp. 493-528.

Charney, D.S., S.J. Mihic y R.A. Harris (2003): "Hipnóticos y sedantes". Capítulo 17. En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 10ma. ed., pp. 407-436.

Dickey, M. (2007): "Trastorno de ansiedad." Folletos del NIMH (National Institute of Mental Health del National. Institutes of Health (NIH). Disponible en http://www.nimhweb. Consultado: 25 de octubre.

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana.

González de Dios, J. M. Moya-Benavent y F. Carratalá-Marco (2000): "Floppy infant syndrome in twins secondary to the use of benzodiazepines during pregnancy". Rev. Neurol;29(2), 121-3.

"Gasto en medicamentos e innovación terapéutica". Groc butlletí Vol. 17, n.º 4 y 5, 2004 http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/BG/bg175.04e.pdf Consultado: 6 de enero de 2005

"Guía Farmacoterapéutica de Fisterra" (2006): Consultado 31 de julio de 2006. Disponible en http://www.fisterra.com//material/medicamentos/enlaweb.asp

"Improving access and use of psychotropic medicines" (2004): Mental Health Policy and Service Guidance Package, World Health Organization.

"Insomnia: assessment and management in primary care". (2004): Staff. US. Department of Health and Human Service. NIH Publication No98-4088.

Kaplan, H., B. Sadock y J. Grebb (1997): Sinopsis de psiquiatría. Editorial Panamericana. Baltimore, Maryland, William Wilkins. Argentina.

Keks, N.A. (2004): "Are atypical antipsychotics advantageous?-the case for". Aust Prescr;27:146-9.

"Manejo de la ansiedad, el insomnio y la depresión". (1998). En Boletín de Información.

"Terapéutica para la APS". No 7.enero-febrero; 1998.

"New Research: from atypical antipsychotics to antidepressants". Brown University

Geriatric Psychopharmacology apr 2001, 5(4):1-73. Disponible en http://www.BioMedNetReviews Consultado: 15 de noviembre de 2001

Rang, H.P., M.M. Dale and J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Editorial Churchill-Livingstone. Edimburg, 4ta. ed.

Royuela, A.: "Sueño y ansiedad". Diagnóstico y trastornos de la ansiedad en atención primaria. Disponible en http://www.faes.es/faes/cursoansiedadAP/curso/ Consultado: 9 de agosto de 2005.

Schneeweiss S. et al (2007): "Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients". CMAJ;176:627-32.

Stein, J.H. (1994): Editor. Internal Medicine.4Th Ed. St Louis: Mosby-Year Book, Inc.

Tamayo, J.M. (2001): "Psicofarmacologia on-line. Trastornos de ansiedad". Disponible en http://www.psicoplanet.com/Ansiedad.htm (Copyright © 1999-2001. Creada en Enero 1999 Copyright el divan.com SA, 2000, Buenos Aires, Argentina). Consultado: 22 de julio de 2001.

"The Merck manual geriatrics". Depression: Copyright 1995-1999. Merck & Co., Inc. Disponible en http://www.merck.com/pubs/mm_geriatrics/95x.htm

"Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria". Monografía. Boletín Terapéutico Andaluz. Año XV, nº 16, 1999 Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucia. Disponible en www.easp.es/cadime,

Trujillo, M. (2008): "Nuevos retos para la psiquiatría hospitalaria: Calidad y eficacia". Conferencia Inaugural del 9º Congreso Virtual de Psiquiatría. Interpsiquis. Disponible en http://www.psiquiatria.com/articulos/otras/35085/ Consultado: 1 de febrero de 2008

Zieher, L.M. (2003): Colección de farmacología. Psicofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas. Drogas antidepresivas. Buenos aires, 3ra ed., pp. 197-244.

Capítulo 2

Enfermedades neurodegenerativas

Marlene García Orihuela

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una abiotrofia (enfermedad degenerativa del SNC) con evolución crónica, progresiva e irreversible, cuyas manifestaciones clínicas están dadas por una afectación que se produce a nivel del sistema motor extrapiramidal, donde se incluyen unas estructuras anatómicas que se conocen como los ganglios basales (Fig. 2.1).

Este diagrama del cerebro muestra las estructuras relacionadas con la enfermedad de Parkinson. Los ganglios basales afectan la marcha y el movimiento normal; la sustancia negra es un tipo de ganglio basal que produce el neurotransmisor dopamina, la cual influye sobre el control muscular. El globo pálido es parte de una estructura más grande conectada a la sustancia negra afectando el movimiento, el equilibrio y la marcha. El tálamo sirve como un punto de relevo para los impulsos nerviosos; y el cerebelo afecta la coordinación muscular.

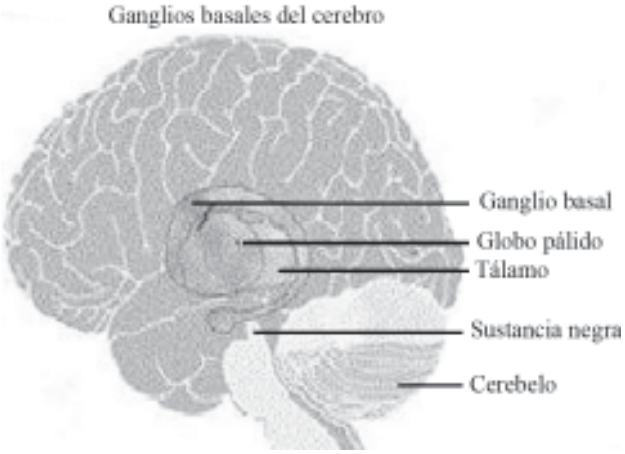


Fig. 2.1. Los ganglios basales y su relación con las estructuras del cerebro.

Los datos epidemiológicos detallan que esta enfermedad se presenta en todos los países, afecta a todos los grupos étnicos, a todas las clases socioeconómicas y a los dos sexos por igual. Comienza habitualmente entre los 40 y los 70 años donde tiene el pico de máxima frecuencia y prevalencia, siendo esta de más de 700 por 100 000 personas al año. Parece importante por este motivo hacer algunas consideraciones con respecto al proceso de envejecimiento.

El envejecimiento fisiológico trae consigo una pérdida de neuronas, existiendo notables variaciones interindividuales sin que se pueda dar una explicación convincente; este fenómeno tampoco tiene una representación uniforme, sino que por el contrario tiene una marcada selectividad. Existen núcleos donde no se produce pérdida alguna de neuronas, sin embargo, alrededor de la década de los 80 hay en la sustancia negra y en el *locus coeruleus* 50 % de neuronas menos que las que había al final de la 5ta. década de la vida; estos cambios degenerativos del sistema motor extrapiramidal pueden perturbar la posición estática o cinética y por lo tanto alterar la marcha, lo que pudiera contribuir a la llamada "marcha senil" caracterizada por pasos cortos, amplia base de sustentación, disminución del balanceo de los brazos, postura detenida y titubeo en los giros. Todo esto se interpreta como un fenómeno normal, sin embargo, está definido que para que se desarrolle un síndrome de Parkinson tiene que perderse más de 70 % de las neuronas de la vía nigroestriatal.

Es importante tener en cuenta que un temblor esencial o senil mal diagnosticado, junto con los signos extrapiramidales propios de la senectud, antes descritos, son capaces de llevar al médico incauto a pensar erróneamente en una enfermedad de Parkinson.

El metabolismo de los neurotransmisores experimenta también modificaciones con el envejecimiento, y son igualmente heterogéneos estos cambios. La vía dopaminérgica nigroestriada se altera de manera progresiva con la edad avanzada y por ello, declina la concentración de dopamina en el neoestriado;

disminuyen igualmente la tirosina-hidroxilasa y la dopa-descarboxilasa en la sustancia negra, estriado y amígdala. Sin embargo, la MAO-B aumenta, y la dopamina-beta-hidroxilasa no varía en el estriado. El sistema acetilcolinérgico es difícil de valorar, porque la acetilcolina se hidroliza rápido en el tejido posmortem; pero la enzima que la hidroliza, la colinoacetiltransferasa, se puede determinar y muestra una disminución importante con la edad en hipocampo y neocórtex temporal, mientras que permanece estable en el estriado. La descarboxilasa del ácido glutámico, que sintetiza el GABA, disminuye con la edad, especialmente en el tálamo; sin embargo, se mantiene estable en las áreas donde la colinoacetiltransferasa y la tirosinahidroxilasa disminuyen.

Aunque las enfermedades degenerativas extrapiramidales no están causadas por el envejecimiento cerebral, es posible que la edad de presentación de algunas de ellas, como la enfermedad de Parkinson esté determinada por:

1. Trastorno primario, cuyo sustrato neuropatológico radica en un trastorno en la mediación neuroquímica del sistema nigroestriado, debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.
2. Efecto de sumación producido por el envejecimiento de los ganglios basales. No hay dudas que el envejecimiento por sí solo es un terreno abonado a la inducción de estos trastornos.

La clasificación del síndrome parkinsoniano se muestra en la tabla 2.1.

Manifestaciones clínicas. La más frecuente de las formas de parkinsonismo, es la idiopática. Se caracteriza por un síndrome hipertónico-hipocinético, la enfermedad progresa hasta dejar al paciente incapacitado para realizar movimientos voluntarios, resaltando cuatro síntomas cardinales: el temblor (es grueso y lento de 3 a 4 Hz, se presenta en el reposo, mejora con el movimiento y desaparece durante el sueño, las emociones y el frío lo aumentan); la rigidez (dada por un aumento del tono muscular y en la clínica se traduce por un aumento de la resistencia a la movilización pasiva); la bradicinesia (que quiere decir lentitud o menor iniciativa motora, donde se aprecia un tiempo de latencia prolongado entre la orden y su ejecución) y la pérdida de los reflejos posturales (su importancia clínica radica en las frecuentes caídas de los enfermos, sobre todo al hacer giros, pues se pierde en el transcurso de este movimiento el centro de gravedad ya inestable y que en posición erecta ha corregido con la postura característica de la enfermedad). Otros síntomas son la pérdida del apetito y subsecuente pérdida de peso, depresión, disminución de la capacidad intelectual con deterioro cognitivo y disfunciones autónomas (constipación, seborrea, disfunción vesical, hipotensión, sudor excesivo, intolerancia al calor, alteraciones vasomotoras e impotencia sexual).

Aspectos fisiopatológicos de la enfermedad

La enfermedad de Parkinson es de causa desconocida. La atención se ha desplazado a la búsqueda de factores etiológicos relacionados con toxinas medioambientales. El componente tóxico ha adquirido especial relevancia luego de demostrarse que la exposición de los primates a la N- metil- 4 fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MFTP) puede provocarle un parkinsonismo. Pueden existir otros compuestos semejantes difundidos en el ambiente y que produzcan consecuencias similares.

Tabla 2.1. Clasificación del síndrome parkinsoniano

Tipo I- Posencefalítico	
Tipo II- Idiopático	Inicio con temblor
	Inicio rígido-aquinético
Tipo III-Genético	Síndrome rígido-aquinético familiar metabólico
	Parkinson esencial relacionado con temblor esencial
	Parkinson juvenil familiar (menor de 39 años)
Tipo IV- Sintomático	Intoxicaciones (monóxido de carbono, metales pesados y neurolépticos)
	Posencefalítico
	Vascular
	Lesiones tumorales
	Traumatismo cerebral
	Parkinson-plus (parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Shy Drager, atrofia olivo-ponto-cerebelosa, etc.)

La degeneración a nivel del *locus niger* estudiada en experimentos con animales de laboratorio ha permitido entender la causa de la enfermedad de Parkinson, pudiendo afirmarse que la producción en exceso de radicales libres y el déficit mitocondrial congénito o ambiental, son las teorías que intentan explicar la patogenia.

Se ha demostrado que la MFTP bloquea la función del complejo I mitocondrial en tejidos corporales incluyendo la sustancia negra de pacientes con enfermedad de Parkinson, esta sustancia genera y/o cataliza la formación de radicales libres (H_2O_2 y OH) afectando la cadena respiratoria, por lo que tiene lugar la peroxidación lipídica de la membrana (PLM) en la sustancia nigra; este es el resultado del estrés oxidativo local crónico, lo cual puede causar una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de dicha sustancia, que en estos pacientes, contiene altos niveles de malondialdehído (índice de daño peroxidativo) de dopamina y sus metabolitos depletados.

En condiciones normales las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra envían impulsos dopaminérgicos hacia el estriado. Estas neuronas dopaminérgicas, así como las interneuronas colinérgicas del estriado, modulan una vía inhibidora monosináptica gabaérgica (que utiliza el GABA como transmisor) hacia el globo pálido y la parte reticular de la sustancia negra, que a su vez emiten proyecciones inhibidoras gabaérgicas hacia el tálamo.

La estimulación en el estriado de esta vía *directa* produce la desinhibición de los núcleos talámicos, aumentando así su acción excitadora sobre la región motora de la corteza cerebral. Una vía alternativa *indirecta*, procedente del estriado disminuye los estímulos excitadores que los núcleos talámicos envían hacia la corteza motora. En esta última vía intervienen las neuronas inhibidoras gabaérgicas del estriado y se proyectan hacia el globo pálido, que a su vez ejerce una acción inhibidora sobre el núcleo subtalámico. Este núcleo establece conexiones glutamaérgicas excitadoras con la porción interna del globo pálido y la parte reticular de la sustancia negra.

En la enfermedad de Parkinson ocurre una degeneración de las neuronas pigmentadas de la parte compacta de la sustancia negra del mesencéfalo y en el *locus coeruleus*. Hay pérdida de células en el globo pálido y en el putamen. Se observan unos gránulos de inclusión intraneurales eosinofílicos (cuerpos de Lewy) en los ganglios basales que no aparecen en otros trastornos extrapiramidales. Todo esto produce una depleción de dopamina en el estriado. La dopamina activa los receptores excitadores D_1 en la vía directa y reprime los receptores inhibidores D_2 en la vía indirecta, su depleción tiene como consecuencia una disminución de la actividad de la vía directa y un aumento de la actividad de la vía indirecta con la consiguiente disminución de la excitación que el tálamo produce en la corteza motora. La degeneración de las vías dopaminérgicas nigroestriatales, y la pérdida de los cuerpos celulares de neuronas localizadas en la zona compacta de la sustancia negra, trae como consecuencia un desequilibrio entre la influencia dopaminérgica (inhibitoria) y colinérgica (excitatoria) en el cuerpo estriado con el resultante predominio colinérgico. Este estado hipodopaminérgico-hipercolinérgico es responsable de la sintomatología característica de esta enfermedad.

Otros neurotransmisores como la noradrenalina y serotonina, también sufren depleción y originan consecuencias clínicas como la depresión.

Como se ha visto las lesiones fundamentales de la enfermedad pueden afectar también el neocórtex y el asta intermediolateral de la médula dorsal, lo que explicaría la demencia y el síndrome de hipotensión ortostática, respectivamente. El deterioro mental puede obedecer, además, a una degeneración cortical de tipo Alzheimer, a la aparición cortical difusa de cuerpos de Lewy, o a una afectación selectiva de la porción medial de la *pars* compacta del *locus niger*. El 15 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan demencia, con una incidencia hasta 6 veces mayor que los controles.

Los cerebros de enfermos de Parkinson muestran también la pérdida de otros neurotransmisores de carácter peptídico: somatostatina, neurotensina, sustancia P, encefalinas, colecistoquinina, etc.

Existen principios generales para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y estos son:

1. Mejorar los síntomas.
2. Restablecer la funcionabilidad.
3. Retrasar la progresión de la enfermedad.
4. Prevenir la aparición de complicaciones a corto y largo plazo.

Las bases terapéuticas de la enfermedad de Parkinson responden a su fisiopatología, por lo tanto es necesario restablecer el desequilibrio dopaminérgico-colinérgico, con el empleo de fármacos prodopaminérgicos y/o utilizando medicamentos anticolinérgicos.

Barbeau (1986) refirió un mejor pronóstico cuando los síntomas iniciales se basan en el temblor que cuando se presentan síntomas o signos que llevan más rápidamente a la incapacidad (Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Clasificación de los fármacos antiparkinsonianos

Agentes con actividad prodopaminérgica	Agentes con actividad anticolinérgica
Levodopa	Antagonistas muscarínicos:
Levodopa asociado a inhibidor	Biperideno
de la dopa-descarboxilasa:	Prociclidina
Madopar	Benztropina
Sinemet	Etopropazina
	Trihexifenidil
Agonistas dopaminérgicos:	Antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas:
Bromocriptina	Difenhidramina
Pergolida	Orfenadrina
Lisurida	
Carbegolina	
Neuroprotectores:	Antidepresivos:
Amantadina	Amitriptilina
	Imipramina
	Trazodona
Nuevos agonistas dopaminérgicos:	
Pramipexol	
Ropinirol	
Talipexol	
Inhibidores de la enzima monoaminooxidasa B	
Deprenil	
Inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa	
Tolcapone	
Entacapone	
Nitecapone	

Neurofarmacología de la enfermedad de Parkinson

Los sitios de acción farmacológica en la neurona dopaminérgica están dados por:

1. Receptores en células no dopaminérgicas (receptores possinápticos que se activan por la liberación de dopamina a partir de una neurona dopaminérgica.
2. Receptores en células dopaminérgicas (autorreceptores).

Los receptores postsinápticos D_1-D_2 en el estriado, regulan la actividad de la vía nigroestriada a través de retroalimentación negativa. La ocurrencia de estos receptores aumenta en casos de lesión de dicha vía o de exposición crónica a antagonistas dopaminérgicos. A la inversa tratamientos prolongados con agonistas producen disminución en la sensibilidad de dichos receptores a la dopamina.

Los autorreceptores o receptores presinápticos. En cualquier parte de la neurona dopaminérgica, a nivel del SOMA o de terminales somatodendríticas, estos receptores se comportan como tipo D_2 y exhiben supersensibilidad o subsensibilidad después de administración crónica a antagonistas o agonistas dopaminérgicos, respectivamente. Se desensibilizan más rápidamente que los receptores possinápticos y este hecho podría tener relación con el fenómeno del *on-off* de enfermos con enfermedad de Parkinson sometidos a levodopa por largo tiempo.

Son 5 a 10 veces más sensibles a los efectos de la dopamina y de la apomorfina que los receptores possinápticos. Los autorreceptores se pueden subdividir de acuerdo con la función neuronal con la que se relaciona: síntesis, liberación o regulación de la frecuencia de descarga de la neurona dopaminérgica.

Farmacodinamia de los receptores dopaminérgicos

Las alteraciones anatómicas (destrucción de la vía nigroestriada) o farmacológicas (exposición crónica a antagonistas dopaminérgicos) inducen al aumento de la densidad de los receptores a la dopamina, así como una hipersensibilidad de denervación cuando se administran agonistas de este receptor. Esta hipersensibilidad se ha

correlacionado con las disquinesias tardías observadas con los neurolépticos. En casos de enfermedad de Parkinson, bajo tratamiento con levodopa, las alteraciones en la densidad de receptores parecen corregirse.

Agentes con actividad prodopaminérgica

Levodopa

Dulaney nombra esta droga como la *regla de oro* en la terapéutica del Parkinson, porque es de primera línea para tratar esta enfermedad. Aprobada en 1970, la levodopa ayuda a restaurar el control muscular cuando esta es convertida en dopamina en el cerebro.

La levodopa es farmacológicamente inerte, sus efectos son atribuibles a su producto de descarboxilación que es la dopamina. Este neurotransmisor no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo tanto, es necesario administrar su precursor inmediato (levodopa) que sí logra penetrar al sistema nervioso y es convertida en dopamina a nivel del cuerpo estriado, constituyendo la premisa fundamental para su utilización práctica.

Se estima que alrededor de 95 % o más de una dosis oral de levodopa es descarboxilada en la periferia, por lo tanto poca cantidad del medicamento no modificado llega a la circulación cerebral y es necesaria su asociación a un inhibidor de la dopadescarboxilasa de aminoácidos aromáticos (carbidopa o benserazida). En este caso 100 mg de levodopa (+ inhibidor) puede equivaler a 400 o 500 mg del medicamento cuando se emplea solo.

Beneficios de la asociación levodopa + inhibidor de la descarboxilasa periférica:

1. Permite reducir dosis efectiva de levodopa.
2. Minimiza los efectos gastrointestinales y cardíacos.
3. Alcanzan dosis efectiva en menos tiempo.
4. Evitan las fluctuaciones en la respuesta terapéutica (fenómeno *on-off*).
5. El porcentaje de pacientes que mejora y el grado de mejoría será superior que si se administra levodopa sola.

Acciones farmacológicas de la levodopa:

1. Sistema nervioso central: la mayoría de los pacientes (80 % aproximadamente) experimentan una respuesta inicial favorable al tratamiento con levodopa. En un grupo de ellos puede no producirse el efecto terapéutico esperado. La bradicinesia y la rigidez responden de manera más rápida y manifiesta que el temblor, no obstante, este mejora de manera ostensible con el tratamiento continuado. Del mismo modo, mejoran todas las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.
2. Sistema cardiovascular: la dopamina tiene efectos sobre los receptores alfa y beta-adrenérgicos, pero la potencia es menor que las de otras catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e isoproterenol). La dopamina también induce la liberación de noradrenalina a partir de neuronas adrenérgicas periféricas, esto provoca estimulación cardíaca, por acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos. Algunos pacientes pueden presentar taquicardia transitoria, arritmias y ligero aumento de la contractilidad del miocardio. El tratamiento crónico induce tolerancia a estos efectos, así como a la hipotensión ortostática. La administración oral de levodopa a sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva severa puede mejorar la contractilidad del miocardio y la diuresis.
3. Sistema endocrinometabólico: la dopamina inhibe la secreción de prolactina por su acción a nivel del sistema túbero-infundibular dopaminérgico. En la enfermedad de Parkinson, la regulación hipotalámica de la adenohipófisis puede ser anormal, por lo que la liberación de hormona del crecimiento que se observa en sujetos normales en respuesta a levodopa puede ser mínima o ausente en la enfermedad de Parkinson.

Mecanismo de acción. La levodopa actúa como terapia sustitutiva, es decir, rellena los almacenes estriatales de dopamina que está en deficienca en el cuerpo estriado de los pacientes con Parkinson. Para lograr esto es necesario que actúe la enzima dopadescarboxilasa para convertir al precursor levodopa en dopamina, posteriormente queda disponible este neurotransmisor para que interactúe con sus receptores D_2, a nivel de los ganglios basales. Es necesario asociar a la levodopa un inhibidor de la dopadescarboxilasa (carbidopa o bencerazida) periférico para permitir que una mayor cantidad del precursor dopaminérgico pueda penetrar al SNC.

Farmacocinética. La levodopa se absorbe en la primera porción del intestino delgado, todos los factores que aumenten el vaciamiento gástrico como las comidas con alto contenido glucídico favorecerán su absorción, pues más rápido llega el fármaco al duodeno, mientras que su absorción se retrasa al administrar comidas con alto contenido proteico. La pérdida de la eficacia de la levodopa, un hecho frecuente en la evolución de la enfermedad de Parkinson y que produce fluctuaciones motoras y aumento de la

interacción entre el suministro de proteínas y la respuesta clínica parece deberse a que los aminoácidos neutros del plasma inhiben la captación de la levodopa, es decir, la interferencia se explica porque la levodopa emplea para su absorción el mismo sistema transportador de aminoácidos a nivel de la pared intestinal, pues si la concentración de estos compuestos es muy elevada, pueden competir con la droga por los sitios de transporte. Este tipo de interferencia también opera en los mecanismos de transporte hacia el SNC. Por tanto, la restricción diurna de proteínas en la dieta (menos de 7 g de proteínas antes de la cena) disminuye las fluctuaciones de las respuestas motoras imprevisibles durante los períodos diurnos de actividad y laboriosidad (Tabla 2.3).

En la cena se puede tomar mayor cantidad de alimentos ricos en proteínas para cubrir las necesidades diarias. Es frecuente que los individuos motivados, que cumplen esta pauta, mejoren y no sufran deterioro de su estado de nutrición, aunque conviene saber que esta estrategia aumenta el riesgo de malnutrición cuando las comidas ordinarias son solo escasamente suficientes.

La biodisponibilidad aumenta al consumir una dieta rica en fibras insolubles y frutas, ya que esto también contribuye a mejorar el vaciamiento gástrico.

Se estima que alrededor de 50 a 75 % de una dosis de levodopa administrada por v.o., es metabolizada por la dopa-descarboxilasa intestinal antes de alcanzar la circulación. La levodopa sufre varias vías metabólicas, en su mayor parte es convertida a dopamina, la cual puede transformarse en noradrenalina y esta a su vez en adrenalina (se han encontrado más de 30 metabolitos). Sus principales productos de excreción son el ácido 3,4-dihidroxifenilacético y el ácido homovalínico.

La excreción por las heces fecales puede considerarse despreciable.

Efectos colaterales y tóxicos. La mayoría de los pacientes tratados con levodopa presentan efectos indeseables. En general estos se relacionan con la dosis y son reversibles. Su tipo, frecuencia e intensidad varían según la etapa del tratamiento.

Más comunes. Ausencia o disminución de los movimientos corporales. Movimientos anormales involuntarios (pueden aparecer tras 2 a 4 meses de tratamiento y afectan a más de 80 % de los pacientes tratados por períodos prolongados, se traducen por movimientos repetitivos incontrolados de la lengua, los labios, la cara, los brazos y las piernas); las fluctuaciones en la respuesta (fenómeno de conexión-desconexión u *on-off)* ello ocurre en 50 % de los casos después de 2 a 5 años de tratamiento, y se caracterizan por períodos de función motora normal con o sin hipercinesias (*on*) que alternan con períodos de acinesia (*off*); se presentan en formas variables (discinesias de las primeras horas de la mañana, acinesia paradójica, acinesia al final de la dosis e hipercinesia en el pico de la dosis); reacciones psicóticas dadas por agitación, ilusiones y alucinaciones; confusión mental; depresión (sentimientos de desesperanza); disminución del pensamiento, de la atención y de la concentración; inactividad, repentina frialdad, hipotonía e inestabilidad postural, temblor muscular, hipotensión ortostática y manifestaciones gastrointestinales del tipo náuseas y vómitos.

Menos comunes. Se puede observar una tríada de miosis, ptosis palpebral y ausencia de sudación en el lado afecto, visión borrosa, cambios en el color de la orina, hematuria, ardor miccional, dolor u opresión torácica, escalofríos, adenopatías y odinofagia con ulceraciones locales en ocasiones, cambios de coloración de la piel, mareos, trastornos del ritmo cardíaco (bradicardia, taquicardia y otras arritmias), rubefacción, epistaxis, hematemesis, epigastralgia, úlcera péptica, cansancio y debilidad inusuales y sensación ardorosa en piernas y pies.

Pueden aparecer otros efectos sin la necesidad de atención médica, a los cuales aparece tolerancia con el uso continuado del medicamento.

También se ha reportado oliguria, constipación, tos, diarrea, midriasis, visión doble, sequedad bucal, sialorrea, falsa sensación de bienestar, fiebre, fatiga, malestar general, alopecia, cefalea, dolores osteomioarticulares, irritabilidad, insomnio, ardor lingual, nerviosismo, problemas con el control muscular y la coordinación, aumento de la libido, trastornos del sueño, *rash*, entre otros.

Precauciones. Las precauciones que se deben tener al usar la levodopa son producto de una extensión de sus acciones farmacológicas en los pacientes

Tabla 2.3. Farmacocinética de la levodopa

Absorción	Concentración máxima	Volumen distribución	Tiempo de vida media	Excreción
Oral	1-2 h	0,9-1,6 L/kg	1-3 h	Renal

que han sufrido infarto agudo del miocardio, episodios de angina, así como arritmias cardíacas deben realizarse periódicamente exámenes de la función cardiovascular con electrocardiograma y otros; los enfermos con glaucoma de ángulo abierto se les debe chequear la presión intraocular (PIO) con frecuencia. En pacientes con úlcera péptica gastroduodenal y osteomalacia y no se debe suprimir bruscamente el medicamento porque provoca tromboflebitis, embolismo pulmonar, hipertermia, infecciones respiratorias, cuadro confusional y síndrome neuroléptico maligno.

Contraindicaciones. En enfermedades hepática y renal grave, melanoma o antecedentes de cáncer de la piel, psicosis y psiconeurosis grave, antecedentes de epilepsia y enfermedades endocrinas descompensadas. Durante el embarazo no se han realizado estudios con el uso de levodopa, sin embargo, en animales de experimentación se ha comprobado que el medicamento afecta el crecimiento del feto antes y después del nacimiento. No se han realizado estudios en niños con respecto al uso de la levodopa. Puede pasar a la leche materna y disminuir el flujo de leche, por lo tanto se desaconseja su uso en mujeres que amamantan.

Interacciones. Las de mayor importancia clínica son las fenotiacinas (clorpromacina y trifluoperacina) y las butirofenonas (haloperidol) producen síndrome parkinsoniano y pueden anular los efectos de la levodopa, por lo tanto, estos fármacos no se deben emplear para contrarrestar el efecto emético de esta. Las BDZ (diazepam) y la fenitoína disminuyen su eficacia por mecanismos desconocidos. Los IMAO pueden potenciar los efectos de la levodopa, pues interfieren con el metabolismo de las catecolaminas y pueden producir crisis hipertensivas. Estos medicamentos deben suspenderse al menos 15 días antes de la administración de levodopa. Un efecto similar puede observarse con los agentes simpaticomiméticos. Los anticolinérgicos actúan de forma sinérgica con la levodopa sobre el control de los síntomas parkinsonianos, pero al disminuir la motilidad intestinal retardan su absorción. Se recomienda si es necesaria esta asociación, administrarlos separados por intervalos de 2 h para garantizar una máxima absorción de la levodopa. Los antiácidos favorecen la absorción de la levodopa. La amantadina potencia las acciones antiparkinsonianas de la levodopa, incluso en pacientes que no respondieron al tratamiento con amantadina sola. Puede interactuar con el ciclopropano y el halotano, por lo tanto, se recomienda suspender la medicación 5 días antes de la intervención quirúrgica. La eficacia de la levodopa se reduce si se administra con piridoxina (que incrementa su metabolismo periférico).

Usos terapéuticos. En la actualidad sigue siendo el medicamento más efectivo para el Parkinson idiopático. Se utiliza con menos resultados en el parkinsonismo sintomático (arteriosclerótico, posencefalítico y tóxico) y no es efectiva en el parkinsonismo yatrogénico.

Presentación y dosis. La benserazida/levodopa (madopar), tabletas de 12,5/50 mg; 25/100 mg; 50/100 mg. Se comienza con la menor dosis posible. Ejemplo: ¼ de tableta a las 7:00 am; ¼ de tableta a las 11:00 am; ¼ tableta a las 3:00 pm y ¼ de tableta a las 7:00 pm. Se aumenta la dosis lentamente hasta ir logrando la mayor capacidad funcional del enfermo, de esta forma se reducen los efectos indeseables y se obtienen mejores resultados. La dosis se incrementará cada 3 a 5 días.

La eficacia máxima podría tardar hasta 6 meses en manifestarse.

Ventajas del uso de la formulación sinemet retard

La formulación retard libera sus principios activos en un período de 4 a 6 h. Con esta formulación hay menos variación de los niveles de levodopa plasmática y el nivel plasmático máximo es 60 % menor que con sinemet convencional según estudios realizados en voluntarios sanos.

Se han realizado estudios para valorar funcionabilidad y los pacientes consideran que la formulación retard del sinemet es mejor para evitar las fluctuaciones clínicas que con el sinemet convencional.

Debido a que carbidopa previene los efectos de levodopa causados por piridoxina, la formulación retard de Sinemet puede ser administrada a pacientes que reciban suplementos de piridoxina (vitamina B6).

Los pacientes tratados con levodopa sola deben interrumpirse el medicamento al menos 8 h antes de comenzar la terapia con la formulación retard de sinemet.

En pacientes con enfermedad de Parkinson de leve a moderada la dosis inicial recomendada es 1 comprimido de la formulación retard de sinemet 2 veces al día. Los intervalos no deben ser menos de 6 h.

En los ECC el efecto adverso más frecuente registrado fue disquinesia (una forma de movimientos anormales involuntarios). Más de 2 % náuseas, alucinaciones, confusión, mareo y sequedad de la boca. Menos frecuente (1 y 2 %) anormalidades del sueño, distonía, somnolencia, insomnio, depresión, astenia, vómitos y anorexia. Raramente se observaron (0,5 a 1 %) cefalea, fenómeno *on-off,* constipación, desorientación, parestesias, disnea, fatiga, hipotensión ortostática, palpitaciones, dispepsia, calambres musculares, agitación, ansiedad, capacidad mental disminuida, entre otros.

En la actualidad se hace referencia a los preparados de sinemet y madopar en infusiones entéricas con el objetivo de hacer un ajuste preciso de la dosis en pacientes hipofisectomizados por neoplasias pituitarias. La infusión continua en el duodeno evita todas las variaciones que da la dosificación intermitente con tabletas. Su inconveniente radica en que la sonda nasogástrica llega a ser molesta. La infusión no requiere preparación especial; se pueden utilizar los pulverizados de las tabletas que existen en el mercado. La levodopa es soluble a las concentraciones de 2 mg/mL. El método recomendado es de 2 mg de levodopa con 1 mg de ácido ascórbico, por su acción antioxidante y por su acidificación que permite la solubilidad de levodopa en solución salina. Se recomienda prepararla cada 24 h y matenerla en refrigeración.

Actualmente no parece existir razón para retardar el inicio de tratamiento con levodopa. Debe comenzarse tan pronto lo exiga la situación clínica del paciente.

Cuando aparecen discinesias se puede fragmentar la dosis, usar levodopa de acción retardada, y auxiliar de un IMAO-B o un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Agonistas dopaminérgicos

Bromocriptina, pergolida, lisurida y carbegolina

La bromocriptina es un alcaloide del cornezuelo de centeno, generalmente se obtienen resultados más satisfactorios asociándola a la levodopa para atenuar las fluctuaciones de respuesta a esta droga (sobre todo el llamado fenómeno *on-off*) así como su pérdida gradual de eficacia y el desarrollo de movimientos involuntarios anormales, aunque ella puede producir efectos beneficiosos por sí misma especialmente a dosis elevadas (50 a 100 mg) las respuestas terapéuticas son equivalentes a las obtenidas con la levodopa.

Mecanismo de acción. Estimulación de los receptores D_2 al considerarse como un agonista dopaminérgico.

Farmacocinética. Debe ingerirse siempre con alimentos; sufre efecto del primer paso, por lo que su disponibilidad sistémica es de 6 %, se evidencia mejoría de los síntomas a los 30-90 min luego de administrar una dosis (Tabla 2.4).

Tabla 2.4. Farmacocinética del sinemet retard

Absorción	Concentración máxima	Tiempo de vida media	Excreción
Oral (30 %)	1-3 h	3 h	Biliar

Efectos colaterales y tóxicos. Más comunes. Náuseas, vómitos, vértigos, hipotensión postural, constipación, somnolencia y cefalea.

Menos comunes. Aparecen con el uso continuado y se reporta eritromialgia, excitación psicomotora, alucinaciones visuales, discinesias, intolerancia al alcohol, sequedad bucal y reacciones alérgicas de la piel. Todos estos efectos son dosis dependientes y pueden ser controlados con la reducción de esta.

Interacciones. No se recomienda su uso con otros alcaloides del cornezuelo de centeno (ergometrina y metilergometrina), aunque no existe una evidencia concluyente de esta interacción. El alcohol reduce la tolerancia de la bromocriptina y la eritromicina puede incrementar el nivel plamático de bromocriptina.

Usos terapéuticos. En el tratamiento complementario de la enfermedad de Parkinson y en el síndrome de galactorrea, amenorrea y otros, por inhibir la secreción de prolactina.

Presentación y dosis. Bromocriptina (parlodel), tabletas de 2,5 y 5 mg, dosis: 7,5 a 30 mg al día. Comenzar con 1,25 mg al día durante la primera semana, después la dosis diaria se aumenta a 2,5 mg cada 2 semanas. Los demás derivados ergóticos (lisurida y pergolida) se asemejan mucho al perfil farmacológico de la bromocriptina.La lisurida (dopergin) ofrece la ventaja de poderse administrar por vía parenteral, mientras que pergolida (pharken) tiene una vida media más prolongada y parece ser más efectiva (la pergolida es de 10 a 1 000 veces más potente que la bromocriptina). Su acción es estimular tanto los receptores

dopaminérgicos D_1 como los D_2 possinápticos del sistema nigroestriado. Compensa el déficit de las funciones dopamina dependientes, mejora o elimina la hipocinesia, bradicinesia, acinesia, así como la rigidez y el temblor.

Pergolida (permax). Tabletas de 1 mg, la dosis es de 0,05 a 3 mg al día en dosis fraccionadas. Se comienza con 0,05 mg al día durante 2 días, a continuación la dosis se aumenta en 0,1 a 0,15 mg cada 3 días durante 12 días y en 0,25 mg al día cada 3 días posteriormente. La dosis habitual de mantenimiento es de 1 mg/3 veces al día. Los efectos tóxicos son náuseas, inestabilidad, confusión, alucinaciones, estreñimiento, hipotensión postural y discinesias.

La carbegolina es un derivado ergótico con especificidad para los receptores D_2, su $t_{½}$ de 24 a 65 h, lo que permite administrarla 1 vez al día. Aún se encuentra en fase de ensayo clínico (Tabla 2.5).

Amantadina

Originalmente empleada como antivírico, para la profilaxis de la influenza tipo A_2. Se considera menos eficaz que la levodopa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Solo es efectiva en los estadios iniciales de la enfermedad.

Mecanismo de acción. Antagoniza los receptores N-metil-D-aspartato, por lo tanto su efecto básico es neuroprotector, además provoca la liberación de dopamina a nivel del cuerpo estriado. Tiene actividad anticolinérgica, y puede proporcionar un beneficio temporal (alrededor de los 3 a 6 meses de su uso continuado comienza a decaer su acción).

Farmacocinética. Se muestra en la tabla 2.6.

Efectos colaterales y tóxicos. Los efectos secundarios son menos frecuentes que con levodopa.

Más comunes. Depresión, hipotensión postural, psicosis, retención urinaria, confusión, pesadillas, sequedad bucal e insomnio por lo que la segunda toma del medicamento se debe administrar en horas tempranas de la tarde.

Menos comunes. Los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia), *livedo reticularis* por la liberación local de catecolaminas y la consecuente vasoconstricción y edema maleolar.

Contraindicaciones. En la insuficiencia renal y en los pacientes con antecedentes de epilepsia.

Interacciones. Potencia los efectos de la levodopa y de los anticolinérgicos. La asociación de amantadina con diuréticos del tipo de hidroclorotiazida y triamterene puede producir un cuadro tóxico manifestado por ataxia, mioclonía y confusión al parecer por existir alguna dificultad para excretar la droga.

Usos terapéuticos. Agente profiláctico del virus de la influenza. Útil en las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson. Alivia los síntomas del parkinsonismo inducido por drogas.

Presentación y dosis. Amantadina (symmetrel), cápsulas de 100 mg y jarabe 50 mg/mL, dosis: 100 mg cada 12 h. La dosis inicial puede ser 100 mg al día. Antes de juzgar su eficacia, deben transcurrir aproximadamente 2 semanas de tratamiento.

Tabla 2.5. Comparación de las propiedades farmacológicas de los derivados ergóticos

Fármaco	Tiempo de vida media	Dosis diaria (mg)	Régimen de dosis (v/día)	Sensibilidad de los receptores dopaminérgicos	Alfa receptores	Receptores serotoninérgicos
Bromocriptina	6	10-40	3	D_2 (D_1-)	+	+
Pergolida	27	1-4	3	D_2,D_3>D1	+	+
Lisurida	2-4	1-5	3	D_2,D_3 (D_1-)	±	++
Carbegolina	65	0,5-5	1	D_2	±	±

Tabla 2.6. Farmacocinética de la amantadina

Absorción	Concentración máxima	Metabolismo	Tiempo de vida media	Excreción
Oral (lenta)	4-7 días	No	14,7 h y > en ancianos 28 h	Renal

Otros agonistas dopaminérgicos

Constituyen nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la enfermedad, entre estos se encuentran:

1. Lergotril.
2. Pramipexol.
3. Ropinirol.

El pramipexol y el ropinirol son medicamentos aprobados por la FDA en el año 1997. Han demostrado ser eficaces en monoterapia en pacientes que debutan con la enfermedad. Se plantean que son tan efectivos como la levodopa en estadios iniciales. A diferencia de los demás, poseen una estructura no ergolínica. Está descrito que reducen la secreción de prolactina en el humano.

Pramipexol

Mecanismo de acción. El pramipexol es un agonista dopaminérgico de los receptores presinápticos y possinápticos D_2; exhiben un elevado grado de selectividad y especificidad; también posee una afinidad para receptores dopaminérgicos D_3 y una actividad intrínseca completa. Atenúa los déficits motores parkinsonianos por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado.

El pramipexol tiene de 5 a 7 veces más afinidad para los D_3 que para los subtipos D_2 y D_4. El fármaco tiene una baja afinidad para los receptores D_1, para la acetilcolina, los beta-adrenérgicos y para los receptores triptaminérgicos y moderada afinidad para los receptores alfa-adrenérgicos.

Farmacocinética. Puede tomarse con o sin alimentos (Tabla 2.7).

Efectos colaterales y tóxicos. Más comunes. Alucinaciones visuales, disquinesias e hipotensión ortostática con dosis superiores a 6 mg/día, asociada a la terapia dopaminérgica.

Menos comunes. Constipación, náuseas y somnolencia.

Precauciones. Cardiopatía isquémica grave y monitorización oftalomológica.

Interacciones. Los fármacos como los bloqueadores de los canales del calcio, cimetidina, ranitidina, quinidina, triamterene, verapamilo, digoxina y trimetoprima, reducen el aclaramiento renal quizás por una inhibición del sistema de transporte secretor a través de los túbulos renales, por lo que aumentan la concentración plasmática de pramipexol.

Usos terapéuticos. En la enfermedad de Parkinson avanzada en asociación con levodopa, cuando el efecto de la levodopa desaparece o se convierte en irregular y cuando se produce el fenómeno *on-off*.

Presentación y dosis. Pramipexol (mirapex), tabletas de 0,18 mg y de 0,7 mg, dosis: 1,5 a 4,5 mg al día. Se debe tomar en dosis fraccionadas 3 veces al día. La dosis inicial debe ser baja e ir aumentando gradualmente de la siguiente forma por semanas: 1ra. 0,125 mg 3 veces/día, total de 0,375 mg/día; 2da. 0,25 mg 3 veces/día, total de 0,75 mg/día; 3ra. 0,5 mg 3 veces al día, total de 1,5 mg/día; 4ta. 0,75 mg 3 veces al día, total de 2,25 mg/día; 5ta. 1 mg 3 veces al día, total de 3 mg/día; 6ta. 1,25 mg 3 veces al día, total de 3,75 mg/día y 7ma. 1,5 mg 3 veces al día, total de 4,5 mg/día.

Cuando se añade pramipexol al tratamiento se recomienda disminuir la dosis de levodopa y mantener sin variación la dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina entre 20 y 50 mL/min, la dosis debe fraccionarse 2 veces al día. Si el aclaramiento de creatinina disminuye durante el tratamiento a 30 %, la dosis diaria de pramipexol debe reducirse también en 30 %.

Ropinirol

Mecanismo de acción. Agonista dopaminérgico no ergolínico relativamente específico para los receptores D_2. Alivia la deficiencia de dopamina y estimulan los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Tiene alta afinidad para los receptores D_3 y el significado clínico de esta preferencia en humanos no se conoce aún, quizás un efecto potencial para la motivación y el humor pudiera ser hipotizado.

El ripinirole tiene baja afinidad para la familia D_1 y para el subtipo D_4 de la familia D_2.

Tiene baja afinidad además para la acetilcolina, los alfa y beta-adrenérgicos, y para los receptores 5- hidroxitriptófano.

Tabla 2.7. Farmacocinética del pramipexole

Absorción	Concentración máxima	Volumen distribución	Tiempo de vida media	Metabolismo	Unión a pp	Excreción
Oral	1-3 h	400 L	12 h	Escaso	< 20 %	Renal (90 %)

Se reconoce otra acción al actuar sobre el hipotálamo y la hipófisis inhibiendo la secreción de prolactina.

Farmacocinética. Se debe administrar con las comidas para mejorar la tolerancia gastrointestinal, su biodisponibilidad es de 50 %. Es un medicamento muy lipofílico. En ancianos el aclaramiento de ropinirol está disminuido (Tabla 2.8).

Efectos colaterales y tóxicos. Más comunes. En monoterapia náuseas, somnolencia, edema maleolar, dolor abdominal, vómitos y síncope. Asociado a levodopa: discinesias, náuseas, alucinaciones, confusión e hipotensión postural. Además se ha reportado cambios de conducta, hipoprolactinemia, disminución de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca (FC) y salivación.

Precauciones. Trastornos psicóticos y psiquiátricos graves, enfermedad cardiovascular grave. Suspender la medicación gradualmente.

Contraindicaciones. Insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), hepatopatías graves, embarazo (efecto teratogénico en animales de experimentación) y lactancia (inhibe la misma).

Interacciones. El ropinirol se metaboliza por el citocromo P450 y puede interactuar con substratos como la teofilina o con inhibidores de esta enzima como ciprofloxacino, fluvoxamina y cimetidina.

Usos terapéuticos. Se utiliza en el tratamiento inicial de la enfermedad como monoterapia, con el objetivo de retrasar la introducción de levodopa, tiene indicación cuando durante la evolución de la enfermedad el efecto de la levodopa disminuye o se hace inconsistente. Si aparecen fluctuaciones en el efecto terapéutico (fenómeno *on-off*).

Presentación y dosis. Ropinirol, tabletas de 0,25; 0,5; 1; 2 y 5 mg, dosis: 6 a 10 mg al día. Se administra 3 veces al día. Se comienza con 0,25 mg 3 veces al día durante una semana, posteriormente se incrementa 1 mg 3 veces al día. Si no se obtiene un control sintomático adecuado se puede aumentar la dosis máxima de 24 mg al día.

Inhibidores de la actividad de la monoaminooxidasa

Deprenil

Este medicamento no parece tener acción antiparkinsoniana intrínseca, pero estudios recientes señalan que retrasa la progresión de la enfermedad y es neuroprotector al disminuir el daño oxidativo. Se puede emplear como monoterapia en estadios iniciales de la enfermedad y como coadyuvante de la levodopa asociado a un inhibidor de la dopa-descarboxilasa.

Mecanismo de acción. Es un inhibidor selectivo de la enzima monoaminooxidasa B en el cerebro, esta enzima es la responsable principal de la degradación de la dopamina. Mediante esta acción, se produce un aumento de la concentración de dopamina en los segmentos cerebrales nigroestriados, que tiene como consecuencia una mejoría de la función motora.

Además el deprenil asociado a levodopa puede reducir la incidencia de discinesias.

En la literatura se recoge que el deprenil junto al tocoferol (vitamina E), que es un potente depurador de radicales libres, pudiera aumentar su carácter neuroprotector, no obstante, en un amplio estudio, tomando la vitamina en dosis de 2 000 unidades diarias, no demostró tal efecto.

Efectos colaterales y tóxicos. Ellos pueden reducirse, en parte, mediante una disminución de la dosis de levodopa, que es posible bajo la terapia combinada con selegilina.

Más comunes. Bajo tratamiento combinado con levodopa se puede presentar estados de excitación, insomnio, sensaciones de cansancio, somnolencia, vértigo, cefalea, angustia, intranquilidad, discinesias, hipotensión arterial, edemas, anorexia, náuseas y constipación.

Menos comunes. Confusión mental, psicosis, trastornos de la micción y disnea.

Existen algunas evidencias que el deprenil puede aumentar la mortalidad en la población parkinsoniana, por lo que hay dudas de su seguridad a largo plazo.

Tabla 2.8. Farmacocinética del ropinirole

Absorción	Concentración máxima	Volumen distribución	Tiempo de vida media	Metabolismo	Unión a pp	Excreción
Oral	1,5 h	6,7 L/kg	6 h	Citocromo P450	Poco	Renal

Contraindicaciones. No administrar a mujeres gestantes ni durante la lactancia, ya que no se dispone de suficientes estudios en animales de experimentación ni de experiencia clínica. La terapia combinada de selegilina y levodopa está contraindicada en HTA, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, cardiopatía isquémica, síndrome demencial con estadio severo, úlcera péptica, feocromocitoma y estados psicóticos.

Interacciones. Debe evitarse la administración simultánea de simpaticomiméticos (descongestionantes nasales y psicoestimulantes) y puede interactuar con fármacos depresores del SNC (sedantes e hipnóticos) y alcohol. No administrar con ningún tipo de antidepresivo, incluyendo a los inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina.

Presentación y dosis. Deprenil, tabletas de 5 mg. La dosis es de 5 mg en una sola toma o cada 12 h en desayuno y comida.

Lazabemida: es otro IMAO- B selectivo y está en fase de ensayos clínicos.

Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

Entacapone y tolcapone

Es un nuevo tratamiento que se encuentra en fase de desarrollo y evaluación hoy en día. La experiencia clínica previa con inhibidores de la COMT es decepcionante, debido a la ausencia de especificidad y potencia de los compuestos administrados por v.o. La situación ha cambiado con el reciente desarrollo de los nitrocatecoles, un grupo de alta potencia inhibidores de esta enzima.

Estos compuestos altamente selectivos no ejercen acción virtual sobre la enzima tirosina-hidroxilasa, dopamina-B-hidroxilasa, dopa-descarboxilasa y monoaminooxidasa A y B.

El entacapone es un inhibidor reversible de la enzima COMT que actúa primariamente en la periferia.

El $t_{½}$ es de 1,5 a 3,5 h. Con una dosis oral de 100-400 mg se logra inhibir la enzima entre 50 y 75 %. En sujetos parkinsonianos la coadministración de 1 200 mg/día de entacapone con sinemet prolonga la vida media de levodopa de 59 a 75 %.

Mecanismo de acción. Aumentan los efectos de la levodopa, al ser un inhibidor de la enzima COMT periférica, logran potenciar los efectos beneficiosos de la levodopa al disminuir la conversión de levodopa a 3- 0- metildopa (que compite con la levodopa por un mecanismo de transporte activo) y aumenta la disponibilidad de levodopa en el cerebro, por lo tanto parece reducir los efectos adversos dopaminérgicos relacionados con esta como son disquinesias, náuseas, vómitos y alucinaciones. Es necesario ajustar la dosis de levodopa al inicio del tratamiento cuando se asocia entacapone (se debe reducir la dosis de levodopa aproximadamente 20 % y aumentar los intervalos entre dosis).

El entacapone aumenta más la biodisponibilidad de madopar que de sinemet. Este medicamento al aumentar la duración de los efectos de la levodopa, puede contribuir a reducir la dosis de la misma al menos en 25 %.

La insuficiencia renal crónica no afecta la farmacocinética de entacapone y no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Efectos colaterales y tóxicos. Se presentan al inicio del tratamiento y están en relación con el aumento de la actividad dopaminérgica, si se reduce la dosis de levodopa disminuyen estos efectos.

Más comunes. Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, constipación, diarrea. Puede teñir la orina de rojo obscuro, disquinesias y sequedad de la boca.

Menos comunes. Fatiga, mareos, hiperquinesia, vértigos, alucinaciones, orina anormal, disminución de las cifras de hemoglobina (Hb) y aumento de las enzimas hepáticas.

Contraindicaciones. Hepatopatías, feocromocitoma. Embarazo y lactancia (no hay experiencia al respecto).

Interacciones. Interfiere en el metabolismo de medicamentos que tienen en su estructura química un grupo catecol, potenciando así su acción, es decir, hay que administrar entacapone con precaución cuando se administre concomitantemente rimiterol, isoprenalina, adrenalina, dopamina, dobutamina y alfametildopa. Puede formar compuestos de quelación con el hierro en el TGI, por lo tanto, los preparados de hierro deben tomarse por separado con un intervalo mínimo de 2 a 3 h.

Usos terapéuticos. En la enfermedad de Parkinson utilizado en combinación con levodopa más inhibidor de la dopa-descarboxilasa. En pacientes que tengan fluctuaciones motoras al final de dosis que no pueden ser estabilizados con estas combinaciones. Se debe administrar junto con cada dosis de carbidopa o madopar.

Presentación y dosis. Entacapone, tabletas de 200 mg. Se administra 200 mg con cada dosis de madopar. Dosis máxima recomendada 200 mg 10 veces al día, es decir, 2 000 mg.

Tolcapone (tasmar). Es el más potente y selectivo inhibidor de la enzima COMT periférica y central. Este medicamento es rápidamente absorbido, sus concentraciones máximas aparecen en 1,5 h. La vida media de eliminación es de 2 ± 0,8 h y debe ser administrado en 3 dosis fraccionadas. El metabolismo es fundamentalmente hepático. El grado de inhibición aumenta con el aumento de la dosis, obteniéndose una inhibición de 80 % con una dosis de 100 mg. En investigaciones recientes ha resultado muy beneficioso para mejorar las actividades básicas de la vida diaria como hablar, escribir, caminar y vestirse. Este fármaco fue asociado a daño hepático y no se reconoce este efecto en estudios realizados con el entacapone.

Se han realizado estudios con nitecapone y ha resultado ser un inhibidor de la COMT duodenal sin afectar la COMT en el *estriatum*.

Agentes con actividad anticolinérgica

Barbeau (1962) propuso la existencia de un equilibrio entre la dopamina y la acetilcolina estriatales. El déficit dopaminérgico dará lugar a una hiperactividad relativa de neuronas colinérgicas, por lo que un bloqueo colinérgico ayudaría indirectamente al déficit dopaminérgico.

El trihexifenidil es menos efectivo que la levodopa. Sus mayores beneficios se logran sobre el temblor, la sialorrea excesiva y la hiperhidrosis, aunque todos los síntomas mejoran, por lo tanto se considera una droga potencialmente útil frente a todo tipo de parkinsonismo.

Mecanismo de acción. Antagoniza de forma competitiva al neurotransmisor colinérgico en las estructuras del cuerpo estriado. Esto tiene un efecto beneficioso en la enfermedad de Parkinson, ya que la deficiencia de dopamina es lo que condiciona un predominio colinérgico excitatorio.

Farmacocinética. Se debe administrar junto con alimentos para eliminar los efectos gastroerosivos (Tabla 2.9).

Tabla 2.9. Farmacocinética del trihexifenidil

Absorción	Concentración máxima	Tiempo de vida media	Excreción
Oral	1 h	10 h	Renal (76 %)

Efectos colaterales y tóxicos. Son más frecuentes en el anciano, ya que en este grupo de edad es más probable que se desencadenen cuadros confusionales y exista pluripatología. Los efectos adversos incluyen sequedad de la boca, midriasis y cicloplejía (visión borrosa), mareos, constipación, retención urinaria y confusión mental (cuando aparecen se debe suspender el tratamiento), aumento de la tensión intraocular, taquicardia, delirio y somnolencia.

Precauciones. Las drogas anticolinérgicas deben retirarse poco a poco para evitar fenómeno de rebote.

Contraindicaciones. Hiperplasia prostática benigna, adenocarcinoma de próstata y cualquier otra entidad que ocasione un síndrome obstructivo urinario bajo, glaucoma de ángulo cerrado, procesos obstructivos del sistema gastrointestinal, íleo paralítico, estados psicóticos y arritmias cardíacas.

Interacciones. Se pueden potenciar sus efectos anticolinérgicos si se asocia a fármacos como ATC, antihistamínicos H_1 y fenotiacinas. Si se emplea concomitantemente con levodopa, la administración de ambos medicamentos debe hacerse por separado, al menos 2 h entre uno y otro.

Usos terapéuticos. Indicado en paciente con síntomas mínimos de la enfermedad. También se utiliza en pacientes que no toleran, no responden o presentan contraindicaciones para la levodopa. En el parkinsonismo inducido por fármacos (antipsicóticos, cinaricina, metoclopramida, etc.) se retiran estos medicamentos y se puede añadir un anticolinérgico, ya que en estos casos el problema no es un déficit de dopamina sino un bloqueo del receptor dopaminérgico, mejorando la sintomatología.

Presentación y dosis de algunos fármacos anticolinérgicos. Se relacionan en la tabla 2.10.

Los antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas también pueden ser empleados como drogas antiparkinsonianas.

Difenhidramina en dosis de 100 mg al día sobre todo en pacientes donde predomine el temblor y con poca hipocinesia.

Con relativa frecuencia forma parte del cuadro clínico de la enfermedad de Parkinson síntomas como la depresión. Se utilizan los ATC combinados con levodopa o anticolinérgicos. Con dosis relativamente bajas se pueden minimizar los efectos adversos que se asemejan al parkinsonismo. Estos fármacos, al ser bloqueadores de la acetilcolina, no deben ser usados en pacientes con Parkinson que estén deprimidos y además tengan asociado un síndrome demencial; en estos casos los síntomas depresivos se tratarán con inhibidores de la recaptación de serotonina, los cuales, se ha descrito, que pueden interactuar con la selegilina.

Tabla 2.10. Fármacos anticolinérgicos

Nombre genérico	Nombre comercial	Cantidad por comprimdo	Dosis habitual (mg)
Benztropina	Cogentín	0,5; 1; 2	0,5 - 2/8 h
Biperideno	Akinetón	2	1 - 3/6 h
Orfenadrina	Disipal	100	100/8 h
Prociclidina	Kemadrín	5	2,5 - 10/8 h
Etopropazina	-	-	50 - 600/día
Trihexifenidilo	Artane	2;5	2 - 5/8 h

Los trastornos psiquiátricos (alteraciones del sueño, alucinaciones, ilusiones, estados confusionales, ataques de pánico y estados psicóticos) constituyen una de las principales limitaciones del uso de levodopa. Si se disminuye la dosis de levodopa o se administra un neuroléptico, aumentan los síntomas parkinsonianos. En estos casos se debe usar un neuroléptico atípico como la clozapina que actúa antagonizando los receptores D_4. Esta droga puede causar hipotensión postural, sedación y sialorrea.

Recientemente se habla de un tratamiento farmacológico protector como terapia contra la generación de radicales libres, que además del deprenil se emplea la vitamina A y la vitamina E como estrategia antioxidante (Fig. 2.2).

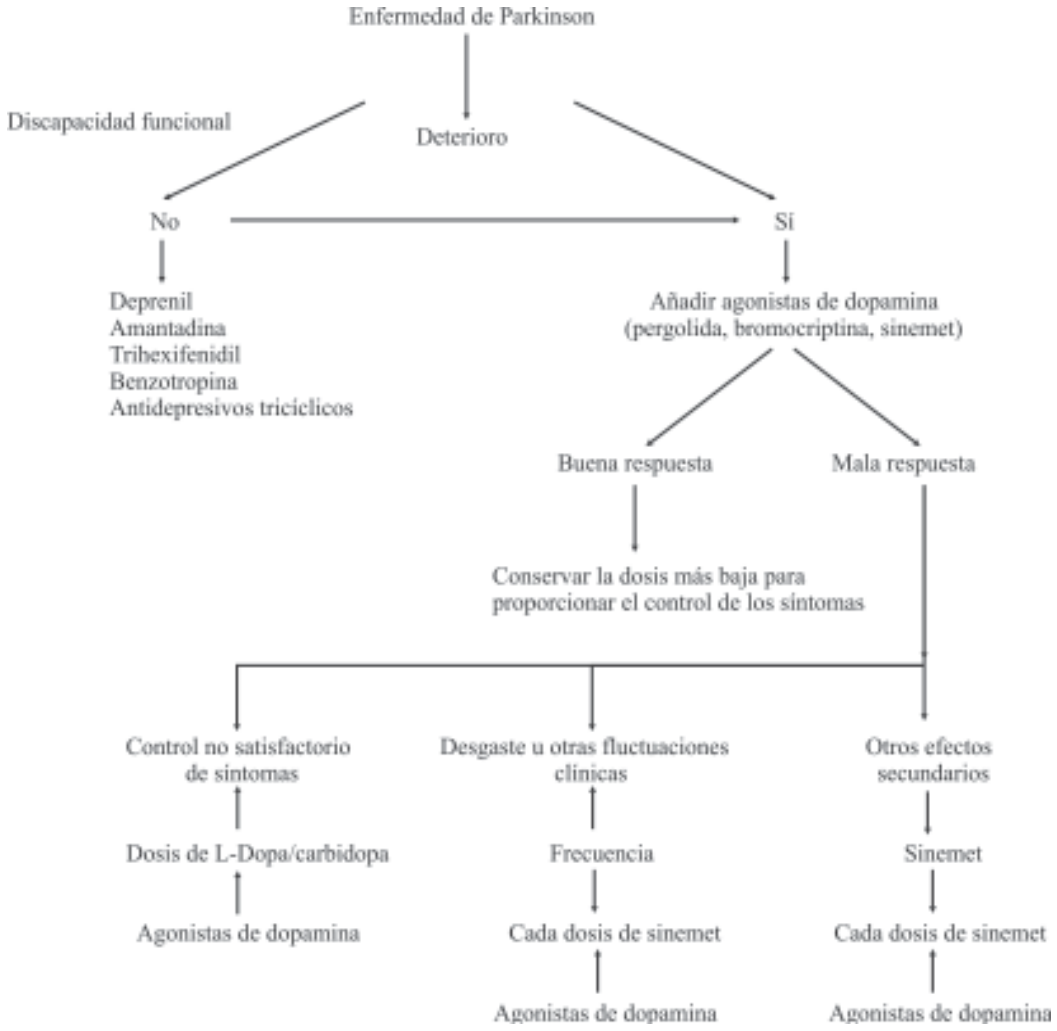


Fig. 2.2. Algoritmo terapéutico.

Parece oportuno señalar que existe gran variedad de opciones terapéuticas y muchos de estos medicamentos no están disponibles en el mercado, por lo tanto, se ofrecen algunas consideraciones para ayudar a decidir individualizadamente:

1. En pacientes dependientes para las actividades básicas de la vida está indicada la levodopa, así como en pacientes que tienen vínculo laboral y su actividad está interferida por la enfermedad.
2. Si predomina el temblor en un Parkinson de comienzo, sin deterioro cognitivo puede ser útil la amantadina o un anticolinérgico.
3. Si predomina la rigidez y la bradicinesia, se obtendrán mejores resultados con agonistas dopaminérgicos.
4. Si los síntomas son leves, comenzar con amantadina, anticolinérgico o agonista dopaminérgico en monoterapia.
5. Utilizar la dosis más baja posible.
6. Atendiendo a la disponibilidad económica levodopa-carbidopa y bromocriptina será lo más razonable.

Concluye el tema con una frase de James Parkinson, quien en 1817 planteó: "La enfermedad es de una naturaleza grandemente aflictiva, un mal de los denominados sin perspectiva de escape, es de larga duración, requiere una observación o cuando menos una correcta historia de sus síntomas y aún por muchos años será una tediosa y sumamente angustiosa enfermedad".

Al reflexionar sobre estas palabras se deben tener presente las siguientes consideraciones:

1. El tratamiento debe ser individualizado.
2. El objetivo principal será devolver la mayor autonomía posible al enfermo, atendiendo a las necesidades de cada paciente.
3. No se puede pretender abolir todos los síntomas y signos, ya que esto puede no ser posible o requerir altas dosis de medicación.
4. El estado social, emocional y laboral del paciente, desempeñan un papel importante en el tratamiento farmacológico a seguir y es necesario brindar información al paciente y al familiar para no crear falsas expectativas y plantear lo que realmente se puede esperar con dicho tratamiento.
5. Los fármacos antiparkinsonianos no son curativos y solo logran aliviar por algún tiempo los síntomas de la enfermedad.

Enfermedad de Alzheimer

A finales de 1906 Alois Alzheimer describió las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares que encontró en el cerebro de una mujer con demencia, fallecida a los 56 años. Tales hallazgos iban a sustentar la enfermedad que lleva su nombre, y que constituye el proceso morboso más acuciante de la medicina actual y un serio problema para la salud pública, debido al incremento vertiginoso de personas ancianas, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo.

La enfermedad tiene una alta prevalencia que afecta a 15 % de los mayores de 65 años y aumenta progresivamente con la edad, de forma que llega alcanzar 40 % de los pacientes mayores de 80 años. En Cuba no existen registros nacionales de la enfermedad que puedan ofrecer estadísticas confiables acerca de la magnitud del problema, quizás por falta de estrategia de diagnóstico y seguimiento en la atención comunitaria. Algunos estudios locales en diferentes municipios de Ciudad de La Habana han arrojado una prevalencia de deterioro cognitivo en mayores de 60 años de 7,76, 10,5 y 16 %, en Marianao, La Habana Vieja y Santiago de las Vegas, respectivamente. En fecha reciente se realizó un estudio, en toda la población de Ciudad de La Habana, donde se observó una prevalencia de deterioro cognitivo en adultos mayores de 60 años de 8,5 %.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una entidad clinicopatológica, caracterizada por evolución crónica, progresiva, e inexorable deterioro intelectual global, sin lugar a dudas, es la enfermedad crónica más desgastante para pacientes y familiares, incapacita tanto al demente como al familiar que lo atiende y está concebida como la más trágica y deshumanizante enfermedad de la última década de la vida. Constituye un problema catastrófico desde el punto de vista asistencial, social y financiero, por lo tanto, se debe conocer la posibilidad de utilizar fármacos para su prevención, fármacos activos para enlentecer el deterioro cognitivo y fármacos para enfrentar los síntomas conductuales.

Cambios cognitivos asociados al envejecimiento

A medida que se envejece se produce una pérdida en los sistemas de neurotransmisión, pérdida de la sensibilidad vibratoria, discriminativa y táctil, disminución en la capacidad para aprender un nuevo conocimiento, menor adaptabilidad a los cambios del

medio ambiente, deterioro sensorial (fundamentalmente visual y auditivo), pérdida de la memoria reciente y en la inteligencia fluida, reducción en la cuantía e intensidad de sueño y aumento de los despertares nocturnos. Todos estos cambios afectan la cognición en los ancianos, sin embargo, no conllevan al diagnóstico de un síndrome demencial.

Los factores de riesgo para sufrir una demencia tipo Alzheimer son variados y comprenden la edad, antecedentes familiares de demencia, traumatismo craneal, antecedentes familiares de síndrome de Down y genotipo apolipoproteína E4 (Apo-E4); mientras que un alto nivel educacional, genotipo Apo- E2 o E3, el consumo de estrógenos, de antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y de vitamina E pueden ser protectores.

Manifestaciones clínicas más relevantes

La EA es una demencia de tipo cortical que afecta la zona temporoparietal. Se identifica clínicamente por afasia, amnesia, incapacidad de aprendizaje, cognición anormal, acalculia, juicio pobre, falta de abstracción, alteración de la actividad visoespacial y afectividad desinhibida e indiferente. La marcha y el sistema motor son normales a diferencia de la demencia en el curso de la enfermedad de Parkinson, ya que esta es de tipo subcortical (Cuadros 2.1 y 2.2).

Cuadro 2.1. Clasificación de las demencias en el DSM-IV (Manual de diagnóstico y estadísticas de desórdenes mentales. IV revisión). Asociación Americana de Psiquiatría

Demencias primarias
Degenerativas:
Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Pick
Vasculares:
Demencia multiinfarto
Demencia Binswanger
Demencias secundarias
Enfermedad por el virus de inmunodeficiencia humana
Traumatismo craneal (hematoma subdural)
Tumores e infecciones del sistema nervioso central
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (infecciosa)
Enfermedades metabólicas, sistémicas y carenciales
Inducida por sustancias tóxicas

Cuadro 2.2. Criterios diagnósticos de demencia (DSM-IV)

Déficit cognitivo múltiple caracterizado por pérdida de la memoria y algunos de los siguientes datos: afasia, apraxia, agnosia y/o déficit de las funciones corticales superiores (juicio, pensamiento abstracto, cálculo, etcétera)
Deterioro en las actividades ocupacionales y/o sociales que repercuten en la funcionabilidad del paciente y que represente un cambio con respecto a la situación funcional previa
Las alteraciones anteriores no aparecen en la evolución de un estado confusional agudo

Aspectos fisiopatológicos más importantes de la enfermedad

En la fisiopatología de la EA están involucrados dos marcadores neuropatológicos, que son las placas de amiloide y los ovillos neurofibrilares.

Existe alta densidad de placas de beta-amiloide en los cerebros de pacientes fallecidos con la EA y hoy se piensa que el depósito de amiloide es el evento central en la patogenia de la enfermedad. La proteína beta-amiloide es un fragmento de una proteína mayor y más compleja conocida como la proteína precursora de amiloide (PPA), cuyo procesamiento proteolítico da lugar a fragmentos de 39-42 aminoácidos que resultan insolubles y se depositan en el tejido cerebral, estas masas de proteínas insolubles pueden constituir una barrera física para el transporte axoplásmico que, al interrumpirse, conduce a la muerte celular. La proteína beta-amiloide resulta tóxico para las neuronas, ya que incrementan los niveles intracelulares de Ca^{2+} y H_2O_2, lo que pudiera inducir la muerte neuronal por un mecanismo mediado por el $Ca^{2+,}$ por el daño resultante de la formación de radicales libres, o por ambas cosas, por lo que se sugiere que tanto uno como otro mecanismo intervienen en la patogenia de la EA.

La PPA es una estructura transmembrana con una porción grande extracelular y una porción pequeña intracelular. En el metabolismo normal del amiloide en el ser humano, una enzima llamada alfa secretasa corta la porción extracelular de la enzima produciendo una larga porción extracelular denominada PPA alfa soluble (Fig.2.3).

Ocurren mutaciones de la proteína que genera sobreproducción de beta-amiloide, se ha constatado la relación del amiloide cerebral con el gen codificante de la proteína beta-amiloide localizado en el cromosoma 21 (síndrome de Down), que facilita la

sobreproducción de beta-amiloide; también se ha demostrado las mutaciones en 2 genes relacionados presenilina 1 y 2 (PS1 y PS2) que dan una sobreproducción de beta-amiloide de 42 aminoácidos. La PPA es afectada por una enzima denominada alfa-secretasa y los fragmentos producidos son fácilmente metabolizados y no se acumula beta-amiloide, sin embargo, las secretasas beta y gamma producen fragmentos de beta-amiloide insolubles (Fig. 2.4).

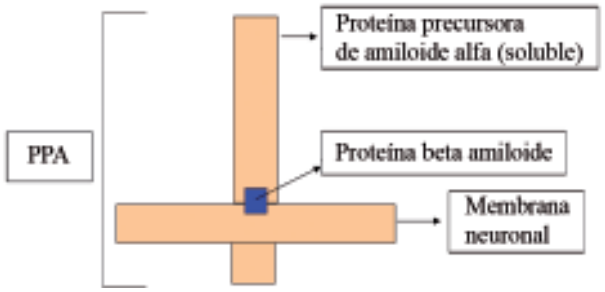


Fig. 2.3. Metabolismo de la proteína precursora de amiloide.

Los cambios en los neurotransmisores (dopamina, serotonina y norepinefrina) juegan un papel importante en la patogenia de la EA sobre todo en relación con los cambios comportamentales que tienen lugar en esta entidad, así como el déficit de acetilcolina.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo eficaz para la demencia tipo Alzheimer. El objetivo sería lograr un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad y tratar los síntomas que se vayan presentando a medida que transcurra el tiempo. Con esto se intenta lograr el mejor funcionamiento adaptativo del enfermo y mejorar su calidad de vida, que facilita a su vez el trabajo de la familia y/o cuidadores.

En general se han considerado candidatos a tratamiento del déficit cognitivo solo aquellos pacientes que presentan cuadros de demencia leve o moderada.

Tratamiento preventivo

Aún no se tienen resultados concluyentes, pero la literatura refiere compuestos con acción inhibidora de la beta-secretasa (bafilomycin A) productora de proteína beta-amiloide; otro producto es el MDL 28170 que inhibe la actividad de la enzima gamma secretasa; los sulfatos y sulfonatos son capaces de impedir la agregación de los péptidos de la PPA. Todas estas sustancias que contribuyen a inhibir la vía amiloidogénica pueden convertirse en una estrategia terapéutica para la EA, ya que la prevención se basa en impedir o frenar la producción y depósito de amiloide.

La vacuna antiamiloide también se está ensayando de manera experimental en ratas, no solo para impedir la formación y acumulación de placas, sino que las puede barrer del tejido cerebral.

Se estudian también agentes inhibidores o reductores de la producción de apo-E4 (terapia génica) quizás, los agentes hipocolesterolemiantes deberían disminuir la concentración cerebral de Apo-E4, y minimizar su toxicidad.

Los inhibidores de la apopaína, agentes antiapoptosis, la eltoprazina (agonista de los receptores 1A de serotonina), factores neurotróficos (factor neurotrófico ciliar, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor de crecimiento nervioso y las neurotrofinas 3, 4 y 5), también son objeto de estudios en medios experimentales.

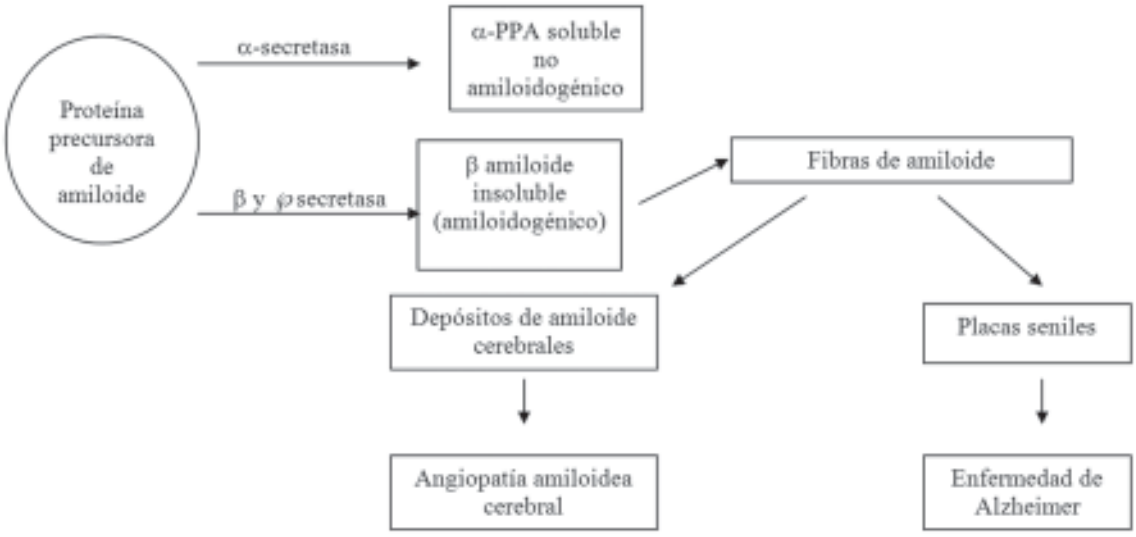


Fig. 2.4. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer

Tratamiento para enlentecer la progresión de la enfermedad

En el tratamiento para enlentecer la progresión de la enfermedad se encuentran:

1. Agentes antioxidantes (alfatocoferol, deprenil, idebenona y ginkgo biloba).
2. Terapia hormonal (estrógenos).
3. Antiinflamatorios (ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, tolmetina, diclofenaco, meclofenamato e indometacina).
4 Otros fármacos (acetil l-carnitina, propentofilina y melatonina).
5. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE).

Agentes antioxidantes

Se han realizado pruebas con enfermos de Alzheimer y se ha demostrado que estos tienen escasa proporción de vitaminas C y E en la sangre y en los líquidos cerebrales. Ulrike Beisiegel afirma que una dieta rica en vitaminas ayuda a prevenir la enfermedad.

Alfatocoferol (vitamina E) y deprenil. En investigaciones realizadas se sugiere que los radicales libres desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EA. El daño oxidativo se incrementa con la edad donde se han encontrado marcadores de oxidación elevados en el cerebro de pacientes con EA. El estrés oxidativo puede producir una disminución de la función mitocondrial, porque reduce la eficiencia respiratoria y da lugar a neurodegeneración y a la posible aparición de placas en el SNC.

La vitamina E es un barredor de radicales libres por lo que disminuye la lesión causada por ellos, este medicamento actúa capturando los radicales libres y evitando la reacción en cadena, en otras palabras, limita el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica de la membrana neuronal. Aún no se conocen las dosis límites para esta finalidad que deben emplearse en los ancianos. En la literatura se refiere que se administra en el curso de 20 a 30 semanas. Tiene la ventaja de poder asociarse a otros medicamentos por sus escasas interacciones.

Los efectos adversos con mayor frecuencia registrados son el *ictus* hemorrágico y el cáncer de pulmón en fumadores.

El deprenil, un inhibidor selectivo de la enzima monoaminooxidasa-B exhibe propiedades antioxidantes que contribuyen a mejorar el deterioro cognitivo de pacientes con enfermedad de Parkinson y es este el fundamento científico para su utilización en la EA.

Idebenona. Es un derivado benzoquinónico con propiedades antioxidantes. En estudio realizado a pacientes con EA se les administró dosis de 270 mg/día y se observó una mejor respuesta al aplicarle la Alzheimer's Disease Asssessment Scale (ADAS-cog) después del tratamiento.

Esta escala es muy sensible y examina aspectos selectivos de la cognición.

Ginkgo biloba. Se han atribuido al extracto de Ginkgo biloba propiedades antioxidantes, neurotróficas y antiinflamatorias. En metaanálisis realizados se ha concluido que aumenta la función cognitiva.

En fase experimental están los compuestos fenil-alfa-tert-butil-nitrona y el complejo salino manganésico EUK-8, pero aún no se puede hacer extrapolaciones clínicas en el humano.

Terapia hormonal

Estudios experimentales han demostrado que los estrógenos regulan la acción de neuronas colinérgicas en el hipotálamo y límbico de ratas, incrementando la actividad de la colinoacetiltransferasa. La pérdida estrogénica puede predisponer a la mujer posmenopáusica a padecer demencia tipo Alzheimer. En los momentos actuales no se ha podido determinar la dosis exacta ni el tiempo de tratamiento para retrasar el inicio de la enfermedad.

Antiinflamatorios. En el cerebro de los pacientes con EA se encuentran las placas de amiloide; los macrófagos tratan de fagocitar a las fibrillas de la placa, este fenómeno se ha asociado con la inducción de inflamación, como resultado de la producción de los componentes clásicos de la vía del complemento del sistema inmunitario. También se han encontrado en estos cerebros proteínas típicas de la respuesta inflamatoria, como proteínas del complemento, citocinas, reactantes de fase aguda, proteasas e inhibidores de proteasas, lo que sugiere que en la EA puede existir un proceso inflamatorio crónico.

Los AINE pueden atravesar la barrera hematoencefálica y teóricamente pueden retrasar el inicio o la progresión de la demencia tipo Alzheimer y reducir la inflamación cerebral producida por el depósito de la proteína beta-amiloide. También pueden actuar como atrapadores de radicales libres, disminuyendo la toxicidad. La actividad antiagregante de los antiinflamatorios puede proteger al cerebro contra eventos microembólicos. Estudios realizados plantean que consumir AINE durante 2 o más años disminuye el riesgo de padecer EA (debe tenerse en cuenta los variados efectos adversos de estos medicamentos). Celecoxib es un antiinflamatorio que inhibe selectivamente la COX-2 cerebral y también ha resultado beneficioso. El paracetamol y la aspirina en estos estudios no parecen aportar tales efectos. En estudios con bajas dosis de prednisona oral no mostró efectos significativos. Se necesitan más investigaciones sobre el tema para poder dilucidar cuál es el AINE más indicado, cuál es su dosis y desde cuándo administrarlo para conseguir este objetivo.

Otros fármacos. Acetil L-carnitina. Este fármaco es un transportador intracelular de grupos acetilo a través de la membrana mitocondrial, lo que provoca liberación de acetilcolina e incrementa la actividad de la colino-actiltransferasa. Se le han atribuido propiedades antioxidantes. En los estudios realizados no se demostró que modificara el puntaje de la escala ADAS-cog.

Propentofilina. Es un derivado de la xantina (inhibidor específico de la fosfodiesterasa y de la recaptación de adenosina, aumentando los niveles de esta y AMPc; por este mecanismo disminuye la activación de la microglia y por lo tanto, la liberación de radicales libres y citoquinas estimula la síntesis y liberación de factor de crecimiento nervioso y mejora la función de los astrocitos. Se ha utilizado además para la demencia vascular. Los efectos indeseables del fármaco son cefalea, náuseas, mareos y dolor abdominal.

Melatonina. Es una hormona secretada por la glándula pineal con cierto grado de acción antioxidante. No hay evidencias concretas aún para su uso en la EA. Se ha empleado para controlar los trastornos cronobiológicos del sueño.

Se ha discutido sobre los posibles beneficios que tiene el empleo de fármacos potenciadores de la actividad colinérgica en la EA como la nicotina y los agonistas muscarínicos. La nicotina (agonista de la acetilcolina de tipo nicotínico) despertó el interés en el tratamiento, pero al demostrarse que el hábito de fumar no protege contra el Alzheimer, han disminuido los estudios sobre esta sustancia. Los agonistas muscarínicos (amiridina, melamelina, xanomelina y talsaclicina) en uso combinado con un inhibidor de la acetilcolinesterasa estimula aditivamente el sistema colinérgico. Estos fármacos se encuentran en la actualidad en diferentes fases de estudio. Se ha demostrado que los receptores possinápticos M_1 están relativamente intactos en la EA, mientras que los receptores presinápticos M_2 están disminuidos. La xanomelina es un agonista selectivo M_1 y M_4 que ha demostrado moderada eficacia en mejorar el deterioro cognitivo, pero aún más eficacia en disminuir los síntomas psicóticos y la agitación.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Es conocido que en la EA existe una disminución significativa de la actividad de acetilcolina-transferasa en el córtex cerebral e hipocampo donde se encuentra el núcleo basal de Meynert, con la subsiguiente reducción de la actividad colinérgica, que se relaciona directamente con la actividad intelectual y con el aumento en el número de placas seniles. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) constituyen los mejores medicamentos para ser empleados en la EA y son los únicos en ser aceptados por la FDA. Todos se han empleado en ensayos clínicos. Los de primera generación se ejemplifican con la tacrina, posteriormente aparecieron los de segunda generación mejor tolerados y menos tóxicos como el donepezil, la rivastigmina y el metrifonato.

Consideraciones generales sobre este grupo:

1. Estos fármacos no curan la demencia tipo Alzheimer, su uso se limita a enlentecer la progresión de la enfermedad.
2. El tratamiento debe iniciarse en las primeras fases de la enfermedad. La efectividad de estos en la demencia de estadio severo es escasa.
3. El deterioro se puede acentuar después de retirar el fármaco y esto se le debe comunicar a los familiares y/o cuidadores de los enfermos.

Mecanismo de acción general. Incrementan la transmisión colinérgica e inhiben la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica y por lo tanto, disminuyen la hidrólisis de acetilcolina liberada por las neuronas presinápticas.

Existen inhibidores reversibles que inhiben la formación del complejo enzima-acetilcolina. Los seudoirreversibles no inhiben directamente la formación de este complejo, pero sí la actividad de la acetilcolinesterasa.

La selectividad para las diferentes colinesterasas también varía entre ellos. Los IACE no selectivos inhiben tanto la acetil como la butirilcolinesterasa; los selectivos inhiben prioritariamente la acetilcolinesterasa.

Fisostigmina. Es una amina terciaria, inhibidor no selectivo reversible de colinesterasa, con un $t_{½}$ plasmático muy corto. Es activa por v.o. y vía parenteral. Los principales efectos adversos incluyen náuseas, mareos, vómitos y diarreas. Se ha utilizado en dosis de 36 mg/día y mejora las funciones cognitivas tanto experimental como en enfermos con EA. No se utiliza actualmente por su corto $t_{½}$ y efectos indeseables.

Tacrina. Se introdujo en el año 1993 en los EE.UU.

Mecanismo de acción. Es un IACE no selectivo y reversible, con 30 % de acción anticolinesterásica.

Farmacocinética. Su vida media plasmática es de unas 4 h, por lo que el régimen de dosificación es 4 veces al día. Se debe administrar alejado de las comidas pues estas disminuyen su absorción, si es necesario se administra junto a ellas para mejorar tolerancia.

Efectos indeseables. Más comunes. Aumento de las transaminasas, náuseas, vómitos, mareos, dispepsia, dolor abdominal, diarreas y anorexia.

Menos comunes. Astenia, ataxia, insomnio o somnolencia y manifestaciones cutáneas.

Precauciones. Ante una intervención quirúrgica, evaluar suspensión del tratamiento en epilepsia, asma, ulcus, hepatitis virales o medicamentosas, en enfermedades del peristaltismo intestinal, disfunción de esfínteres y problemas del ritmo cardíaco.

Contraindicaciones. Hepatopatías activas o con secuelas, úlcera gastroduodenal activa no tratada e hiperbilirrubinemia.

Interacciones. Colinomiméticos e inhibidores de la colinesterasa, por potenciar sus efectos, medicamentos bradicardizantes, ulcerogénicos y hepatotóxicos y fumar cigarros aumenta la eliminación de tacrine por el organismo, por lo tanto, reduce sus efectos beneficiosos.

Usos terapéuticos. Está indicado en la EA estadio leve-moderado. No está indicado en las formas iniciales o graves de la enfermedad. En la actualidad no se emplea este medicamento para tratar de inicio la EA, es un medicamento muy hepatotóxico, no obstante, a los enfermos que lo toleran se les recomienda continuar con el tratamiento.

Presentación y dosis. Tacrina, tabletas de 10; 20; 30; 40 mg. Las dosis terapéuticas oscilan entre 120 y 160 mg/día. Cuando se produce un aumento de las enzimas se debe bajar la dosis a 40 mg/día o suspender la administración, lo que puede ocasionar un rápido empeoramiento de los síntomas cognitivos y conductuales tras la supresión brusca del fármaco.

Donepezilo

Mecanismo de acción. Es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa, con 60 % de inhibición, que mejora funciones cognitivas como memoria, lenguaje, praxia, actuando sobre la viabilidad neuronal.

Farmacocinética. Su absorción no se afecta con alimentos. El único metabolito activo es el 6-O-desmetildonepezilo (Tabla 2.11).

Efectos indeseables. No se ha comprobado toxicidad hepática con este medicamento y dadas las ventajas de administración por su largo $t_{½}$ se considera muy superior a la tacrina.

Más comunes. Diarreas, náuseas, vómitos, insomnio, calambres musculares y fatiga.

Menos comunes. Cefalea, mareos, síncope, bradicardia, bloqueos sinoauriculares y aurículoventriculares.

Precauciones. Como inhibidor de la colinesterasa es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia, debe tenerse en cuenta que el período de lavado del donepezilo es muy largo si fuera necesario llevar a cabo una intervención quirúrgica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la FC (bradicardia), los colinomiméticos pueden causar síndrome urinario obstructivo bajo y tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas, deben prescribirse con precaución en EPOC y asma bronquial y, en la insuficiencia renal crónica y en la insuficiencia hepática, no es necesario disminuir la dosis, ya que su aclaramiento no es afectado por estos procesos.

Interacciones. Deben evitarse concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico. El ketoconazol y la quinidina inhiben el metabolismo del donepezilo. Los inductores de enzimas como la rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo.

Usos terapéuticos. En la EA estadio leve-moderado.

Presentación y dosis. Donepezil, tabletas de 5 y 10 mg. Dado su largo $t_{½}$ se puede administrar 1 vez al día. El tratamiento se inicia con 5 mg/día antes de acostarse e incrementar la dosis a 10 mg/día después de 4 a 6 semanas. La dosis de 5 mg se debe mantener al menos 1 mes con el fin de evaluar las primeras respuestas al tratamiento.

Rivastigmina

Es el fármaco más reciente del grupo, aún no está aprobado por la FDA. Está en fase de ensayos clínicos en los EE.UU.

Tabla 2.11. Farmacocinética del donepezilo

Absorción	Concentración máxima	Tiempo de vida media	Metabolismo	Excreción	Unión a pp
Oral	3-4 h	70 h	Citocromo P450	Renal	95 %

Mecanismo de acción. Es un IACE con 30 % de acción anticolinesterasa, relativamente selectivo, seudoirreversible. Interactúa con la enzima diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva la enzima temporalmente. En la actualidad se valora, el beneficio terapéutico que conlleva la inhibición de la butirilcolinesterasa por este medicamento y su repercusión en el tratamiento de formas más graves de demencia, tratamiento de síntomas conductuales o demencias vasculares.

Farmacocinética. La administración junto con alimentos retrasa su absorción. Su metabolismo es rápido y extenso (Tabla 2.12).

Efectos indeseables. Más comunes. Astenia, anorexia, pérdida de peso, mareos, somnolencia, vómitos y náuseas.

Menos comunes. Dolor abdominal, diarreas, dispepsia, entre otros, agitación, confusión, depresión, cefalea e insomnio.

Precauciones. Bloqueo sinoauricular y aurículoventricular, enfermedad del seno, úlcera péptica, asma, EPOC, síndrome urinario obstructivo bajo y epilepsia.

Contraindicaciones. Insuficiencia hepática grave

Interacciones. Exagera los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia

Usos terapéuticos. En la EA leve a moderada.

Presentación y dosis. Rivastigmina, tabletas de 1,5; 3; 4,5 y 6 mg. Se administra 2 veces/día con el desayuno y con la cena. Las tabletas deben ser trituradas.

La dosis inicial es de 1,5 mg 2 veces/día e ir aumentando paulatinamente 3 mg/día durante 4-6 semanas, hasta llegar a alcanzar entre 6 y 12 mg/día que es la dosis máxima. La dosis eficaz oscila entre 3 y 6 mg 2 veces/día.

Metrifonato

Este fármaco no es un IACE, es un compuesto organofosforado que se utiliza en el tratamiento contra *Schistosoma haematobium*, sin embargo, el dichlorvos es uno de sus metabolitos y constituye un inhibidor no selectivo irreversible de colinesterasas, con 65 y 80 % de inhibición, que difunde bien en el cerebro. La vida media plasmática es mayor que la del donepezilo, lo que permite dosificarlo 1vez/día. La dosis oscila entre 75 y 80 mg/día. Sus efectos adversos incluyen diarreas y calambres en miembros inferiores.

Epastigmina

Es un carbamato derivado de la fisostigmina. En estudios realizados se ha administrado en dosis de 45 mg y 60 mg/día. Se presentaron graves efectos adversos como bradicardia y granulocitopenia, por lo que se suspendieron los ensayos clínicos con este medicamento.

Otros fármacos estudiados en el tratamiento de la EA:

1. El nimodipino (antagonista de los canales del calcio) tiene su indicación terapéutica en la enfermedad cerebrovascular de tipo hemorrágica, específicamente en la hemorragia subaracnoidea dado su efecto protector neuronal sobre las neuronas lesionadas por el calcio; este es el fundamento de utilizarlo en la demencia, lo que evita la neurotoxicidad.
2. El piracetam (nootrópico) se ha utilizado en el tratamiento de la demencia, apoyándose en la posibilidad de aumentar la liberación de acetilcolina y dopamina, a través de un mecanismo no aclarado por completo. También se han utilizado otros fármacos del grupo como tenilsetam, rolziracetam, aniracetam, pramiracetam, etiracetam y oxiracetam. La actividad neuroquímica de estos medicamentos va desde el mantenimiento de la producción de adenosin trifosfato (ATP) en situación de anoxia hasta la estimulación de polirribosomas durante el envejecimiento cerebral, pasando por una mejoría en la utilización del capital energético neuronal por facilitar la síntesis de fosfolípidos y de ácido ribonucleico (ARN). También tienen propiedades hemorreológicas y antiagregantes plaquetarias, lo que haría mejorar la microcirculación cerebral.
3. La memantina es un agente glutamatérgico que actúa bloqueando la actividad del glutamato, sustancia que excita las neuronas por actuar sobre el receptor N-metil D-aspartato. Investigaciones previas han mostrado que una sobreexcitación neuronal debida al exceso de glutamato en el cerebro conduce al deterioro y muerte de las neuronas, hecho que algunos relacionan con el Alzheimer.

Tabla 2.12. Farmacocinética de la rivastigmina

Absorción	Concentración máxima	Volumen distribución	Unión a pp	Metabolismo	t ½	Excreción
Oral	1 h	1,8-2,7l/kg	40 %	Hepático	10 h	Renal

Tratamiento de los síntomas conductuales

Los trastornos de conducta que acompañan a la EA constituyen la más dolorosa y agobiante realidad a que se enfrentan los pacientes, familiares y personal médico y paramédico, por ello, se considera que: "El buen manejo de los síntomas conductuales cobra tanta importancia o más que el beneficio potencial que puedan proporcionar los fármacos utilizados para el tratamiento de los síntomas cognitivos".

La experiencia clínica demuestra que los síntomas pueden manifestarse en cualquier fase de la demencia, así se puede presentar el insomnio, incontinencia urinaria y fecal, actitudes inapropiadas, ausencia de comunicación, distorsión de la imagen del ser querido, agitación, irritabilidad, agresividad, vagabundeo, estados depresivos, entre otros.

El médico debe conocer que ante un cuadro de agitación y agresividad, u otro síntoma conductual en un paciente con EA, es necesario descartar la presencia de un dolor oculto sin otra forma de expresión.

Neurolépticos. Ver capítulo 1. El haloperidol y la tioridazina son los fármacos tradicionalmente utilizados para el control de los estados confusionales que con frecuencia sufre el demente donde se aprecian síntomas como el griterío, la agitación, el insomnio, la pérdida de la atención y los trastornos del pensamiento, el lenguaje y la percepción.

El **haloperidol**. La dosis inicial geriátrica es entre 0,25 y 0,5 mg cada 4 o 6 h. La dosis máxima recomendada es de 20 mg. Las precauciones mayores que hay que tener al usar este fármaco es la posibilidad de extrapiramidalismo y con menos frecuencia efectos anticolinérgicos. Las dosis pequeñas de haloperidol son más beneficiosas que dosis elevadas.

La **tioridacina.** Se utiliza en dosis de 10 mg cada 4 o 6 h. La dosis máxima recomendada es de 400 mg. Tiene mayor acción sedante y marcados efectos anticolinérgicos, con menor posibilidad de que produzca efectos extrapiramidales.

Otros fármacos empleados con estos fines son la loxapina (5 mg cada 6 o 12 h); tiotixeno (1 o 2 mg/d); tiapride (100 mg cada 12 h) y clometiazol (dosis: 384 mg/d).

Risperidona (neuroléptico atípico)

Mecanismo de acción. Antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. A diferencia de los neurolépticos clásicos, es un antagonista serotonina-dopamina. Por un lado, el bloqueo de la dopamina (receptores D_2) es mucho más gradual que el realizado por los neurolépticos clásicos, lo que le permite ser eficaz tanto en la sintomatología psicótica como en la conductual, con un perfil de efectos extrapiramidales considerablemente inferior.

Al antagonizar risperidona a su vez los receptores serotoninérgicos (5-HT_2), se ha observado una eficacia sin precedentes para un neuroléptico en la sintomatología afectiva y en la calidad del sueño, además su prácticamente inexistente unión a receptores muscarínicos predice un bajo riesgo de efectos anticolinérgicos tanto a nivel central como periférico. Se une también a receptores α_1 adrenérgicos y con baja actividad a los H_1 histaminérgicos y α_2 adrenérgicos.

Farmacocinética. Los alimentos no afectan la absorción de risperidona. Su principal metabolito es 9-hidroxirrisperidona con igual actividad farmacológica que la risperidona. Se excreta también por las heces fecales en 14 % (Tabla 2.13).

Efectos indeseables. Es bien tolerado.

Más comunes. Insomnio, agitación, ansiedad y cefalea.

Menos comunes. Somnolencia, fatiga, mareos, falta de concentración, visión borrosa, constipación, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y reacciones alérgicas.

Precauciones. En la insuficiencia renal y hepática se debe disminuir la dosis a la mitad. En enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca e infarto del miocardio), enfermedad cerebrovascular y en epilepsia (disminuye el umbral convulsivo).

Interacciones. Su asociación a alfa bloqueadores puede aumentar la hipotensión ortostática y antagoniza el efecto de la levodopa y de otros agonistas de dopamina.

Usos terapéuticos. Tratamiento de los síntomas psicóticos, la agitación y el insomnio en la EA y en el tratamiento de la psicosis esquizofrénica aguda y crónica.

Presentación y dosis. Risperidona, tabletas de 1 y 3 mg, solución oral: 1 mg/mL. La dosis en ancianos es de 0,5 mg 2 veces al día hasta 1-2 mg 2 veces al día.

Tiapride

Es un medicamento indicado también en los estados de agitación y agresividad, además de utilizarse en los trastornos psicomotores. Sus principales efectos indeseables son sedación, somnolencia y extrapiramidalismo. Hay que tener cuidado al asociar este fármaco con

Tabla 2.13. Farmacocinética de la risperidona

Absorción	Concentración máxima	Tiempo de vida media	Volumen distribución	Unión a pp	Excreción
Oral	1-2 h	24 h	1-2 L/kg	88 %	Renal

fenotiacinas, ya que potencia su efecto y con alcohol, hipnóticos o narcóticos potencia sus efectos sedantes.

La dosis en ancianos es de 3 tabletas/día. La dosis de mantenimiento es de 1 o 2 veces al día. Se contraindica en la enfermedad de Parkinson.

Benzodiazepinas. Ver capítulo 1. En el anciano se utilizan dibenzodiazepinas para tratar los estados de ansiedad. Las más empleadas son las de vida media corta o media (alprazolam, oxazepam, bentazapam, triazolam, temazepam y lorazepam). Otro fármaco con buenos resultados es la buspirona (BDZ de acción larga y menor número de efectos secundarios, pero su inicio de acción es retardado (aproximadamente 10 días).

Alprazolam. Es una BDZ con un inicio de acción rápido. Es de elección en los pacientes adultos mayores para tratar estados ansioso-depresivos. Se presenta en tabletas de 0,50 mg y en los ancianos se emplea 0,50 mg/día, máximo 1 mg/día.

Antidepresivos. Ver capítulo 1. En la EA pueden coexistir los 2 procesos (demencia y depresión). En el paciente geriátrico es de elección la desipramina, nortriptilina o los inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina y citalopram, ya que tienen menor efecto sedante (son levemente estimulantes), pocos efectos indeseables, mejor régimen de dosificación (1 vez/día) y no presentan los efectos anticolinérgicos desventajosos de los ATC, que interfieren aún más en el deterioro cognitivo.

Trazodona. Es un antidepresivo de nueva generación que presenta menor número de efectos anticolinérgicos colaterales y es muy útil cuando el paciente está deprimido y agitado; debe ser tomado con alimentos y como interacción importante se refiere que puede aumentar los niveles séricos de digoxina.

El uso de BDZ, antidepresivos y otros fármacos hipnóticos y sedantes, para controlar la agitación en el paciente con enfermedad de Alzheimer, no han demostrado su eficacia en ensayos clínicos. Estos medicamentos son peligrosos en los ancianos porque incrementan el riesgo de caídas, empeoran la función cognitiva, producen hipersedación y causan dependencia.

Consideraciones finales:

1. Independientemente de las precauciones señaladas para los diferentes medicamentos, en el anciano las dosis de todos los fármacos deben calcularse, teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina.
2. Lo fundamental en el manejo de la enfermedad de Alzheimer son las terapias de intervención a la familia y/o cuidadores dadas por orientaciones, recomendaciones, técnicas de estimulación cognitiva, escuela de cuidadores, entre otras. El tratamiento farmacológico complementa lo anterior.

Bibliografía

Enfermedad de Parkinson

Ahlskog, J.E. (1999): "Medical treatment of later-stage motor problems of Parkinson disease". Mayo Clin Proc;74(12):1239-54.

Fauci, A.S. (1998): Harrison principios de medicina interna. Compendio. McGraw-Hill. Madrid, l4ta. ed., pp. 1073-1075.

Ferrer Viant, D., C. Fonseca, I. Cutiño Clavel y R.. García Rodríguez (1999): "Radicales libres y su papel en la homeostasia neuronal". MEDISAN 9;3(3):5-11.

Goeth, M.E., A.. Freyberger y P. Riederer (1990): "Oxidative stress: A role in the pathogenesis of Parkinson´s disease". J Neural Transm; 29:241-9.

Haasio, K., L. Soanen, L. Vaalavirta and I.B. Linden (2001): "Comparative toxicological study on the hepatic safety of entacapone and tolcapone en the rat" J Neural Transm. 108 (1): 79-91.

Hanna, P.A., L. Ratkos, W.G. Ondo and J. Jankovic J. (2001): "Switching from pergolide to pramipexole in patients with Parkinson's disease" J Neurol Transm. 2001. Vol 108 (1):63-70.

Heikkinen, H., M. Saraheimo, S. Antila, P. Ottoila and P.J. Pentikainem (2001): "Pharmacokinetics of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, in man" Eur J Clin Pharmacol; 56(11): 821-6.

Hubble, J.P. (2000): "Pre-clinical studies of pramipexole: clinical relevance". Eur J Neurol; may;7 Suppl 1:15-20.

Jankovic, J. (1998): "Trastornos extrapiramidales". En Tratado de medicina interna de Cecil. Pp. 2361.

Kaakkola, S. (2000): "Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease". Drugs;59(6):1233-50.

Kulisevsky, J. (1999): "Inhibition of the COMPT with entacapone in the treatment of motor fluctuations in Parkinson disease". Neurologia;14(7):349-58.

Le, W.D. and J. Jankovic (2001): "Drugs aging. Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease?"18(6):389-96.

Lees, A.J. (1995): "Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combines with selegiline in patients with early mild Parkinson's disease". Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Br Med J; 1602-1607. vol 311.

Litvan, I. (1999): "Recent advances in Parkinson disease". Rev Neurol; 29(2):139-45.

Nutt, J.G. (2000): "Effect of COMT inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients". Neurology; 55 (11 suppl 4): S33-7; discussion S38-41.

Otero, E. (1996): Parkinson. Enfoque al futuro. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Fondo de cultura económica, México.

Pal, S., K.F. Bhattacharya, C. Agapito and K.R. Chaudhuri (2001): "A study of excessive daytime sleepiness and its clinical significance in three groups of Parkinson's disease patients taking pramipexole, carbegolina and levodopa mono and combinaton therapy". J Neural Transm;108 (1):71-93.

Parkinson's disease: Challenges and new advances. En Canadian Journal of Neurological Sciences. Vol (supl 2). 1999.

Piccini, P. D.J. Brooks, K. Korpela, N. Pavese, M. Karlsson and A. Gordin (2000): "A. The catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor entacapone enhances the pharmacokinetic and clinical response to Sinemet CR in Parkinson's disease". J Neurol Neurosurg Psychiatry;68(5):589-94.

Ponsford, J.R. (2001): "Treatment of early onset Parkinson's disease with ropinirole". J Neurol Neurosurg Psychiatry;70(3):418-9.

Rocabruno, J.C. (1999): Tratado de gerontología y geriatría clínica. Cap. 9. "Enfermedad de Parkinson". Editorial Científico-Técnica, La Habana, pp. 388-389.

Rouru, J, A. Gordón, R. Huupponen, S. Huhtala, E. Savontaus, K. Korpela, K. Reinikainen and M. Scheinin (1999): "Pharmacokinetics of oral entacapone after frequent multiple dosing and effects on levodopa disposition". Eur J Clin Pharmacol;55(6):461-7..

Shulman, L.M., A. Minagar, A. Rabinstein and W.J. Weiner (2000): "The use of dopamine agonists in very elderly patients with Parkinson's disease". Mov Disord;15(4):664-8.

Enfermedad de Alzheimer

Aisen, P.S. (2000): "Anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease: implications of the prednisone trial". Acta Neurol Scand Suppl; 176:85-9

Banks, W.A., S.A. Farr, W. Butt, V.B. Kumar, M.W. Franko and J.E. Morley (2001): "Delivery across the blood-brain barrier of antisense directed against amyloid beta: reversal of learning and memory deficits in mice overexpressing amyloid precursor protein". J Pharmacol Exp Ther; 297(3):1113-21. Related Articles, Books, LinkOut.

Boada-Rovira, M. (2001): "Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer: Congreso virtual de neuropsicología. Demencias". Rev Neurol;32:1074-84.

Borroni, B., f. Colciaghi, L. Pastorino, C. Pettenati, E. Cottini, L. Rozzini, R. Monastero, G.L. Lenzi, F. Cattabeni, M. Di Luca and A. Padovani (2001): "Amyloid precursor protein in platelets of patients with Alzheimer disease: effect of acetylcholinesterase inhibitor treatment". Arch Neurol;58(3):442-6.

Cacabelos, R., A. Álvarez, L. Fenández-Novoa and V.R. Lombardi (2000): "A pharmacogenomic approach to Alzheimer's disease". Acta Neurol Scand Suppl; 176:12-9. Related Articles, Books, LinkOut.

Carnero-Pardo, C. (2001): "¿Son útiles los nuevos fármacos contra la enfermedad de Alzheimer?" XXII Reunión Anual de la SAN. Rev Neurol;32:176-9. [http://www.revneurol.com/3202/k0201 76.pdf].

Castillo, V.L. y O. Pérez (1993): "Prevalencia de la demencia en la población geriátrica de la Habana Vieja". Ciudad de La Habana.

Cumminngs, L. (2000): "Inhibidores de la colinesterasa: una nueva clase de compuesto sicotrópico". Am J Psychiatry;157(1)4-8.

Cutler, N.R. and J.J. Sramek (2001): "Review of the next generation of Alzheimer's disease therapeutics: challenges for drug development". Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry; 25(1):27-57.

Farlow, M.R., A. Hake, J. Messina, R. Hartman, J. Veach and R. Anand (2001): "Response of patients with Alzheimer disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression". Arch Neurol;58(3):417-22.

Ferrer, D., C. Fonseca, I. Cutiño y R. García (1999): "Radicales libres y su papel en la homeostasia neuronal". ISCM. MEDISAN; 3(3):5-11.

Fisher, A., D.M. Michaelson, R. Brandeis, R. Haring, S. Chapman and Z. Pittel (2000): "M_1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents in Alzheimer's disease. Rationale and perspectives". Ann N Y Acad Sci; 920:315-20.

García-Lopez, M.T., and P. Guardado-Santervas (2001): "Clinical study of patients with Alzheimer's disease under treatment with tacrine". Rev Neurol; 32(4):394-7. Gauthier, S. (2001): "Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives". Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry; 25(1):73-89.

Giacobini, E. (2000): "Cholinesterase inhibitors stabilize Alzheimer's disease". Ann N y Acad Sci; 920:321-7.

Gómez, V.N. (2003): "Deterioro cognitivo: Avances y controversias". Rev. Cubana Med (online); 42(5).

Green, P.S. and J.W. Simpkins (2000): "Estrogens and estrogen-like non-feminizing compounds. Their role in the prevention and treatment of Alzheimer's disease". Ann N y Acad Sci; 924:93-8.

Guerra, M. (1994): "Prevalencia de la Demencia en la población mayor de 60 años, estudio en el área de salud del policlínico Carlos J. Finlay", Tesis.

Haussermann, P. and S. Schroder (2001): "Therapeutic possibilities in Alzheimer disease. I-Drug therapy". Pflege Aktuell; 55(3):154-7.

Hirai, S. (2001): "Recent development of anti-dementia drugs". No To Shinkei; 53(3):235-40..

Kapald, E., K. Klldreas, G.P. Paraskevas, M. Michalopoulou y E. Patsouris (2001): "Proteína Tau CSF altamente incrementada y amiloide B (1-42) decrecido en la CDJ esporádica: ¿una discriminación para la enfermedad de Alzheimer?". Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry;71:401-3 (september). [jnpp.bmjjournals.com/cgi/content/full/71/3/401].

Lebert, F., F. Pasquier and H. Petit (1995): "Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease". J Clin Psychiatry, 56: 514-518.

López, S., J. Vilalta, J. Garre, A. Turon, M. Hernández, M. Lozano y R. Cruz (2000): "Efectividad a los 6 meses del donepecilo en el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con demencia tipo Alzheimer". Rev Neurol;31(8):724-728. [http://www.revneurol.com/3108/J080724.pdt].

Llibre, R.J. (2002): "Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer". Rev. Cubana Med. Gen. Integral. 4

Marot, C. (2003): "Nutrición cerebral". http://www. Acta Médica;11(1): 26-37.

Martin, X. y L. Rodríguez (1990): "Síndrome demencial: estudio de un área de salud de Santiago de las Vegas". Ciudad de La Habana.

Mega, M.S., J.L. Cummings, S.M. O'Connor, I.D. Dinov, E. Reback, J. Felix, D.L. Masterman, M.E. Phelps, G.W. Small and A.W. Toga (2001): "Cognitive and metabolic responses to etrifonate therapy in Alzheimer disease". Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol; 14(1):63-8.

Mihailescu, S. y R. Drucker (2000): "Nicotine and brain disorders". Acta Pharmacol Sin; 21(2):97-104.

Negron, A.E. and W.E. Reichman (2000): "Risperidone in the treatment of patients with Alzheimer's disease with negative symptoms". Int Psychogeriatr; 12(4):527-36.

OPS - CITED - ONE (2000): "Salud-bienestar y envejecimiento". Estudio SABE La Habana. Informe preliminar.

Sano M, C. Ernesto R.G., Thomas et al (2000): "A controlled trial of selegilina, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease". The Alzheimer's disease Cooperative Study. N Engl J Med 1997; 336: 1216-22.

Schenk, D., R. Barbour, W. Dunn, G. Gordon, H. Grajeda et al (1999): "Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse". Nature; 400: 173-7.

Veld, A, H.A. Ruttenberg, L.J. Launer, C.M. Van Duun, T. Stumen, M.B. Breteler y H.C. Stricker (2001): "Medicamentos antiinflamatorios no esteroidales y el riesgo de enfermedad de Alzheimer". The New England Journal of Medicine,345(21).

Wilkinson, D.G. (1999): "The pharmacology of donepezil: a new treatment of Alzheimer's disease". Expert Opin Pharmacother; 1(1):121-35. Related Articles, Books, LinkOut.



Capítulo 3

Desórdenes convulsivos

Alicia Zapata Martínez

Introducción

La epilepsia es un trastorno frecuente del SNC, está caracterizado por la repetición de episodios súbitos y transitorios (crisis) de fenómenos anormales de origen motor (convulsiones), sensorial, autónomo o psíquico. Se han identificado más de 40 tipos de crisis. Las crisis son causadas por descargas neuronales excesivas e hipersincrónicas que se propagan por el encéfalo a partir del foco.

Las epilepsias se consideran un síndrome en el que se incluyen, además del tipo de crisis convulsiva, un determinado patrón encefalográfico y datos pronósticos, fisiológicos y causales.

Las crisis epilépticas a menudo obstaculizan las actividades de estudio trabajo. El tratamiento es sintomático, puesto que si bien los fármacos disponibles inhiben o disminuyen la aparición de las crisis, no se dispone de métodos curativos. El objetivo principal del tratamiento es mantener al paciente libre de crisis, sin interferir con su actividad normal (mínimo de reacciones adversas) y con el menor número de fármacos posibles (preferiblemente monoterapia). Con un buen tratamiento 70-80 % de los pacientes pueden llevar una vida normal.

Epidemiología

Entre 0,5 y 1 % de la población mundial padece de epilepsia. Es más frecuente en menores de 20 años, disminuye en la adultez y vuelve a incrementarse por encima de los 70 años. Se habla de un predominio masculino.

En Cuba se han realizado varios estudios epidemiológicos sobre epilepsia y reportan prevalencias entre 3,3/1000 - 6,2/1 000 habitantes.

Clasificación de las crisis epilépticas

Clínicamente se clasifican en:

1. Parciales:
   a) Simples.
   b) Complejas.
   c) Secundariamente generalizadas.
2. Generalizadas:
   a) Crisis de ausencias.
   b) Crisis mioclónicas.
   c) Crisis clónicas.
   d) Crisis tónicas.
   e) Crisis tónico-clónicas.
   f) Crisis atónicas.
3. No clasificadas.

Parciales. Son aquellas en que las descargas neuronales permanecen localizadas y aparecen pocos síntomas. Cuando no hay pérdida de la conciencia se trata de crisis parciales simples, ejemplos de estas son trastornos fonatorios (vocalización o arresto del lenguaje), trastornos sensoriales (auditivos y visuales), crisis autonómicas (con palidez, sudación, piloerección, midriasis y sensación epigástrica) y trastornos psíquicos que pueden presentarse como ilusiones, alucinaciones etc.

Cuando en las crisis parciales se manifiesta algún grado de toma de la conciencia, bien desde el inicio o después de haberse iniciado como una crisis parcial simple, se habla de crisis parciales complejas, ejemplos de son las crisis autonómicas con molestias epigástricas con toma de la conciencia y crisis con toma de la conciencia y automatismos.

Generalizadas. Está involucrado todo el encéfalo incluyendo el sistema reticular. Se caracterizan porque siempre hay una pérdida inmediata de la conciencia. Pueden ser convulsivas o no convulsivas. En el primer caso están las crisis tónico-clónicas y las crisis de ausencias en el segundo. Las primeras suelen ser muy aparatosas y dramáticas y es necesario proteger al paciente de un daño potencial. Las crisis de ausencias ocurren

fundamentalmente en niños, y son menos dramáticas, aunque sí más frecuentes (muchos episodios en un día).

Existen muchas otras formas clínicas de crisis epilépticas, pero su descripción no constituye objetivo principal de este libro. Se puede ampliar el tema en un tratado de medicina interna.

Desde el punto de vista farmacológico, existen diferencias evidentes en cuanto a eficacia entre los fármacos útiles para el tratamiento de las crisis de ausencias y el resto de las crisis. La etosuximida suele ser selectiva para las crisis de ausencias y no tiene otra indicación. Esto no ocurre con el resto de los antiepilépticos conocidos que pueden ser empleados en varios tipos de crisis.

Patogenia. Los trastornos celulares y neuroquímicos de la epilepsia no son bien conocidos. Se habla de un aumento de la transmisión excitatoria de algunos aminoácidos (glutamato), deficiencias en la transmisión inhibitoria (mediada por el GABA) y también de la posibilidad de alteraciones en la actividad eléctrica de las células afectadas (foco).

Antiepilépticos

Son los medicamentos con eficacia probada en el tratamiento de la epilepsia. El término antiepiléptico se emplea como sinónimo de anticonvulsivante, aunque como ya se sabe todas las epilepsias no son convulsivas. En el cuadro 3.1 se resumen algunas características farmacológicas relevantes, de los que más se emplean en este medio.

Estos medicamentos pueden inhibir o disminuir la aparición de las crisis por 3 mecanismos generales:

1. Incremento de la transmisión por el GABA.
2. Inhibición de la excitabilidad neuronal, al inhibir los canales de sodio dependientes de voltaje.
3. Bloqueo de la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje (conocidos como canales T de calcio).
4. Disminución de la transmisión excitatoria mediada por algunos neurotrasmisores (glutamato).

Aunque la mayoría de los antiepilépticos que se emplean hoy día fueron descubiertos a través de su eficacia en modelos animales, no quedan dudas de que los nuevos conocimientos sobre los fenómenos neuroquímicos involucrados en la epilepsia, deben favorecer el desarrollo de medicamentos para su tratamiento.

Cuadro 3.1. Principales características farmacológicas de los antiepilépticos de uso frecuente

Los más empleados en el mundo hoy día son: carbamacepina, difenilhidantoína, valproato, etosuximida y fenobarbital
Carbamacepina
Inhibidora de los canales de sodio dependientes de voltaje
Efectiva en al tratamiento de la mayoría de los tipos de epilepsias menos en las ausencias
También se emplea en la neuralgia del trigémino y glosofaríngeo
Inductora enzimática por lo que pueden ocurrir numerosas interacciones medicamentosas
Mejor tolerado de los antiepilépticos de uso frecuente y el menos teratógeno
Difenilhidantoína
Iguales mecanismo y espectro antiepilépticos que la carbamacepina
Farmacocinética compleja por poseer un metabolismo saturable, luego las concentraciones plasmáticas suelen ser muy variables
Poderoso inductor enzimático, por lo tanto, numerosas interacciones medicamentosas
RAM dependientes de la dosis (niveles plasmáticos) lo que unido a lo anterior las hace muy frecuentes
Ácido valproico
Mecanismo de acción complejo; inhibe canales de sodio, aumenta el GABA e inhibe canales de calcio
Amplio mecanismo de acción, amplio espectro antiepiléptico; parciales, tónico-clónicas generalizadas, ausencias y mioclonías
A diferencias de las anteriores es un inhibidor de las enzimas hepáticas
Es el más teratógeno (espina bífida) de los antiepilépticos de uso frecuente
Los TGI son las RAM más frecuentes (16 %)
Etosuximida
Su único uso terapéutico es en las crisis de ausencias
Bloquea los canales T-calcio
Bien tolerado, principalmente TGI
Fenobarbital
Primer antiepiléptico de uso clínico
Eficacia similar a carbamacepina y difenilhidantoína
Buena relación beneficio/riesgo/costo, pero por la sedación y los trastornos del aprendizaje en niños se ha sustituido por otros antiepilépticos
Incrementa las concentraciones de GABA en el cerebro

1. Incrementan la acción del GABA (Fig. 3.1):
   a) Por facilitar la activación de los receptores GABA-A (BDZ y fenobarbital).
   b) Por inhibir la GABA-transaminasa, enzima encargada de la inactivación del GABA, luego aumentan sus concentraciones a nivel de las sinapsis (vigabatrina).
   c) Por inhibir la recaptación del GABA (tiagabina).
   d) Por liberar el GABA desde la terminal presináptica (?), la gabapentina. En realidad este mecanismo no está muy claro.

   El GABA es el principal neurotrasmisor inhibitorio en el cerebro, se sintetiza en este a partir del glutamato, por acción de la enzima ácido glutámico descarboxilasa y es degradado por una transaminasa. Posee 2 tipos de receptores, GABA-A y GABA-B. El estímulo del primero está ligado a un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloruro y por lo tanto a una disminución de la excitabilidad neuronal. Luego un aumento de la transmisión mediada por el GABA, por cualquier vía, produce hiperpolarización y disminución de las descargas neuronales.
2. Inhibición de la función de los canales de sodio dependientes de voltaje (Fig. 3.2).
   La carbamazepina y la difenilhidantoína denominada hoy fenitoína y el valproato, medicamentos de uso frecuentemente y también el nuevo lamotrigina, actúan disminuyendo la excitabilidad de la membrana neuronal y la generación de potenciales de acción. Esta acción la realizan por bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje, responsables de la generación del potencial de acción. El bloqueo ocurre preferentemente, sobre las células que están descargando repetidamente, lo que sucede en los pacientes epilépticos. Mientras mayor es la frecuencia de descarga de las neuronas, mayor es el bloqueo (fenómeno *use-dependence*). La preferencia parece estar relacionada con la capacidad de estos fármacos, de discriminar entre los diferentes estados de los canales de sodio (reposo, activo, inactivo). Los medicamentos antiepilépticos tienen preferencia por el estado inactivo de los canales de sodio, e impiden su paso al estado de reposo, forma en que están disponibles para la despolarización.
3. La etosuximida, medicamento cuya única indicación clínica es el tratamiento de las crisis de ausencias, parece actuar impidiendo la entrada de calcio a las células. Ella bloquea los canales de calcio dependientes de voltaje (canales-T), lo que impide las descargas de grupos específicos de neuronas (Fig. 3.3).

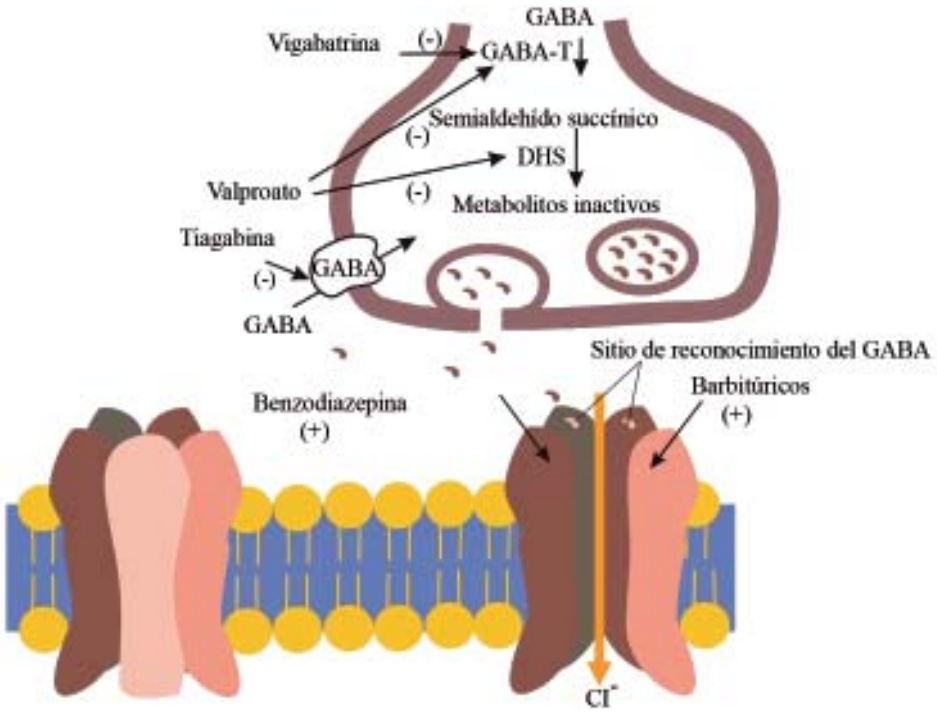


Fig. 3.1. Mecanismo y sitio de acción de los antiepilépticos que incrementan la acción del GABA.
Tomado de: *Farmacología y el proceso de atención de enfermería*.
Leyenda:
GABA-T = GABA Transpeptidasa.
DHS = Deshidrogenasa succcinica.

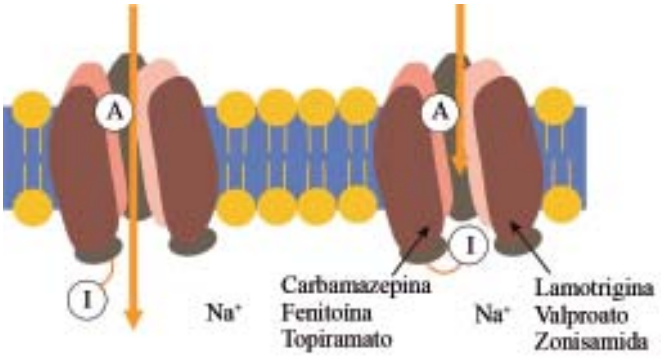


Fig. 3.2. Mecanismo y sitio de acción de los antiepilépticos que inactivan los canales de sodio.
A = Activo.
I = Inactivo.
Tomado de: *Farmacología y el proceso de atención de enfermería.*

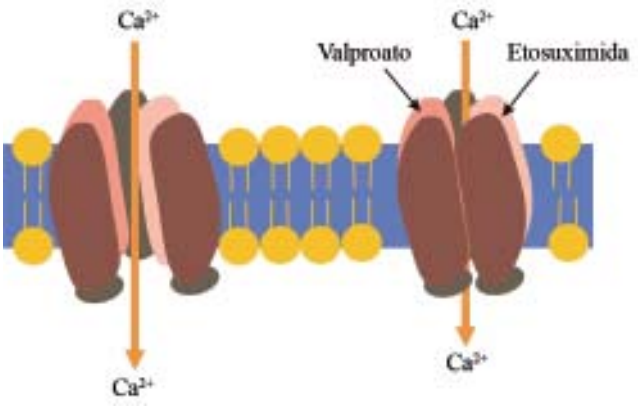


Fig. 3.3. Mecanismo y sitio de acción de los antiepilépticos que afectan los canales de calcio dependientes de voltaje.
Tomado de: *Farmacología y el proceso de atención de enfermería.*

Parte de la acción antiepiléptica del valproato se relaciona también con este mecanismo. Pequeñas concentraciones del medicamento son capaces de inhibir los canales y justifican su uso como terapéutica alternativa en el tratamiento de las crisis de ausencia.

El antiepiléptico ideal, que suprima todos los ataques epilépticos sin ocasionar reacciones adversas de medicamentos (RAM), no existe. Los medicamentos hoy día utilizados, no son capaces de suprimir los ataques en 20-30 % de los pacientes y con demasiada frecuencia ocasionan RAM, que van desde molestias leves a nivel del SNC, hasta la muerte por aplasia medular o daño hepático. La monoterapia siempre no es posible, en especial en pacientes que coinciden más de un tipo de ataque, en ellos el riesgo de RAM, por la aparición de interacciones medicamentosas, se eleva considerablemente.

El seguimiento clínico de los pacientes epilépticos, especialmente los de reciente diagnóstico, es una condición indispensable para lograr el cumplimiento del tratamiento y por lo tanto, el objetivo planteado. Se sabe que en todas las enfermedades crónicas, la adhesión al tratamiento, constituye una dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos, lo que se mejora con una buena relación médico-paciente-familia. Hay estudios que reportan mejor cumplimiento del tratamiento y control de los ataques, cuando se acorta el intervalo entre las consultas médicas.

En algunas situaciones la determinación de las concentraciones plasmáticas del o de los fármacos antiepilépticos puede ser muy importante, por ejemplo:

1. Inicio y ajuste de las dosis en pacientes con reciente diagnóstico o de difícil control.
2. Cuando aparecen RAM.
3. En la politerapia.

Los niveles séricos pueden verse afectados por:

1. Error del laboratorio.
2. Cambio de fabricante del preparado (por diferencias de biodisponibilidad).
3. Condiciones de almacenamiento del medicamento (humedad, etc.).
4. Momento del ciclo menstrual en el caso de las mujeres. En ocasiones previo a la menstruación, puede incrementarse el metabolismo del antiepiléptico y necesitarse ajustar las dosis en este período.

Difenilhidantoína o fenitoína

En 1938, producto de investigaciones de laboratorio, se descubre su acción antiepiléptica y ese mismo año se introduce en la clínica.

Es efectiva frente a casi todas las crisis parciales, tónico-clónicas, pero no ante las crisis de ausencias, las que incluso puede agravar. Es el antiepiléptico más estudiado.

Acciones farmacológicas. Exhibe su acción antiepiléptica a nivel del SNC, pero sin deprimirlo. Es el primer antiepiléptico no sedante introducido en la clínica y demostró que era posible separar ambas acciones, que obligatoriamente no estaban ligadas. En dosis tóxicas produce excitación del SNC. Posee también acción antiarrítmica de utilidad clínica.

Mecanismo de acción. Pertenece al grupo de los que inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje. Impide la recuperación del canal de sodio en estado inactivo (paso al estado de reposo), por lo que disminuye la excitabilidad neuronal y las descargas repetitivas. Esta acción es selectiva dentro del rango terapéutico, y no afecta la actividad espontánea normal del resto de las neuronas (Fig. 3.2).

Farmacocinética. Tiene como la mayoría de los antiepilépticos una farmacocinética compleja y es lo que más dificulta su empleo clínico. Posee una cinética de eliminación dependiente de la dosis y es poco soluble en agua. Se complica aún más su farmacocinética porque su inactivación, en el sistema microsomal hepático, puede ser modificada por un número importante de otros fármacos y facilita la aparición de interacciones y RAM.

Por su escasa solubilidad en agua, no se puede administrar por vía intramuscular pues precipita y la absorción es lenta e impredecible. Este problema también se manifiesta en el tracto gastrointestinal (TGI) y la absorción después de la administración oral es lenta, variable y con frecuencia incompleta. Existen diferencias importantes de biodisponibilidad entre los preparados provenientes de diferentes laboratorios farmacéuticos. Las concentraciones máximas pueden variar entre 3 y 12 h de acuerdo con el fabricante. Este aspecto es muy importante tenerlo presente, pues se trata de pacientes crónicos, donde la estabilidad de las concentraciones plasmáticas es muy necesaria para lograr un buen control de las crisis

Solo una pequeña cantidad de difenilhidantoína se excreta sin metabolizar por la orina (5 %). El resto es excretado en forma de metabolitos inactivos por la bilis y la orina. El $t_{½}$ una vez establecidas las concentraciones terapéuticas en tratamientos crónicos, suele ser entre 20 y 60 h.

Las concentraciones terapéuticas se encuentran entre 10-20 µg/mL, es decir, tiene una *ventana* terapéutica pequeña. El rango superior de esta es el más importante, por la aparición de RAM dependientes de la dosis.

Reacciones adversas. La aparición de los efectos adversos están en relación con la dosis, el tiempo de exposición al medicamento y vía de administración

Las RAM sobre el sistema cardiovascular (arritmias e hipotensión) y la depresión marcada del SNC son más frecuentes cuando se administra por vía intravenosa (i.v.) rápida, especialmente en pacientes con daño cardíaco conocido y/o ancianos, pero pueden ocurrir también en sujetos jóvenes y sanos. Se recomienda administrar, cuando se usa la vía i.v., a no más de 50 mg/min.

En la administración crónica por v.o., las RAM son también dosis dependientes.

El daño cerebeloso y el vestibular está entre los efectos adversos más frecuentes, pero también pueden verse trastornos de conducta, e incremento de la frecuencia de los ataques, en altas dosis. El nistagmo, la ataxia, la diplopía y los vértigos son manifestaciones cerebelosas que ocurren con frecuencia.

En el SNC y el sistema nervioso periférico (SNP) se pueden manifestar cefalea, visión borrosa, midriasis, hiperactividad, confusión y alucinaciones. El daño cerebral, de que se responsabiliza a la difenilhidantoína, parece estar más en relación con la enfermedad en sí, que con la administración del fármaco. No se han observado cambios en la frecuencia de aparición de este, antes y después de introducirse el fármaco en el tratamiento de la enfermedad.

La hiperplasia gingival (problema más estético que estomatológico) aparece en 20 % de los pacientes tratados crónicamente, y suele ser más frecuente en niños y jóvenes. Al no estar implicadas las partes de las encías que brindan sostén a los dientes, no se necesita retirar el medicamento y mejora incrementando la higiene bucal (Fig. 3.4).

El hirsutismo (por incremento de la secreción de andrógenos) es relativamente frecuente y puede ser un problema en las mujeres jóvenes, mejora al disminuir la dosis.

Los trastornos gastrointestinales, con náuseas, vómitos, anorexia, y dolor, son también relativamente frecuentes y mejoran cuando el medicamento se administra con alimentos y/o se fraccionan las dosis. En esta misma categoría de frecuencia están las reacciones cutáneas leves por hipersensibilidad.



Fig. 3.4. Gingivitis hipertrófica por difenilhidantoína.

Las reacciones graves de hipersensibilidad o idiosincrasia (síndrome de Stevens-Johnson, *lupus* eritematoso sistémico, necrosis hepática), las reacciones hematológicas serias (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, aplasia medular), son efectos adversos graves, pero afortunadamente poco frecuentes y se debe retirar el fármaco en caso de que aparezcan.

La anemia megaloblástica (al interferir en la absorción de folatos) puede aparecer en ocasiones y mejora con la administración de ácido fólico. También puede ocurrir interferencia en la absorción del calcio por el intestino, alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y de la vitamina K y dar lugar a osteomalacia, que siempre no responde a la administración de vitamina D.

El fenómeno de rebote es un problema común a la mayoría de los antiepilépticos, de ahí que hay que alertar al paciente y a los familiares en no retirar bruscamente el tratamiento. Más de 50 % de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias por estados de mal epilépticos son por abandono de terapéutica.

Embarazadas. En esta población se debe tener presente la posible teratogenicidad de los antiepilépticos, que es elevada.

Se conoce que en países desarrollados alrededor de 0,5 % de todos los nacimientos ocurren en mujeres epilépticas y aproximadamente 95 % de ellos, son niños normales. Pero también se sabe que algunos antiepilépticos, entre ellos la difenilhidantoína, incrementan el riesgo (más del doble) de malformaciones fetales y de la mortalidad perinatal. Las malformaciones más frecuentes son labio leporino, paladar hendido, su administración en el primer trimestre de la gestación puede dar lugar al llamado síndrome hidantoínico.

Puede producir, si se administra durante el embarazo o en el último trimestre, enfermedad hemorrágica del recién nacido que se previene o trata con la administración de vitamina K.

Anciano. La edad provoca cambios en la farmacocinética de los medicamentos (alteraciones en los órganos de metabolismo y excreción). Además en esta población es más frecuente el consumo de varios medicamentos. Todo esto provoca que el riesgo de RAM aumente.

A pesar de lo señalado, la difenilhidantoína es bastante bien tolerada, al menos tanto como el valproato, y es más económica que este. Además, es bueno recordar que en esta población los problemas sobre la apariencia personal (hiperplasia gingival e hirsutismo) son menos relevantes, aunque la neuropatía periférica, que en otras poblaciones es irrelevante, puede ser más frecuente.

Interacciones medicamentosas. Pueden ocurrir con otros antiepilépticos y con otros fármacos en general

Por supuesto el primer aspecto es de particular importancia en pacientes que necesitan de terapia combinada (20-30 % de los pacientes epilépticos conocidos).

La carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de difenilhidantoína por incrementar su metabolismo hepático, a su vez las concentraciones de carbamazepina también pueden disminuir por la presencia de difenilhidantoína.

La interacción entre el fenobarbital y la difenihidantoína es muy variable. Estos antiepilépticos se metabolizan al mismo nivel en el hígado y pueden competir por este sitio. Como se sabe, el fenobarbital es uno de los mayores inductores del sistema microsomal hepático. Además el fenobarbital disminuye la absorción oral de la difenilhidantoína. Producto de todo esto, no es fácil predecir como será la variación de las concentraciones plasmáticas de ambos. En ocasiones, las concentraciones del fenobarbital pueden incrementarse en presencia de difenilhidantoína.

El valproato disminuye (algunos autores señalan que la incrementa) la velocidad de degradación hepática de la difenilhidantoína e inhibe competitivamente su unión a las proteínas plasmáticas, el resultado final de ambas interacciones es un incremento de la fracción de difenilhidantoína libre en el plasma o en ocasiones variaciones no predecibles. Estas interacciones complejas reclaman mediciones de las concentraciones plasmáticas y un buen seguimiento clínico.

El cloranfenicol, dicumarol, cimetidina e isoniacida disminuyen la degradación en el hígado de la difenilhidantoína por ser inhibidores del sistema microsomal, el resultado de la administración conjunta es un incremento de los niveles de difenilhidantoína en sangre. Los salicilatos y la tolbutamida pueden disminuir la unión de la difenilhidantoína a las proteínas plasmáticas, pero como la fracción libre del fármaco es la que se elimina, en realidad no ocurren cambios significativos en las concentraciones de este.

La interacción de la teofilina con la difenilhidantoína puede ser interesante, pues ambos son medicamentos que se emplean para el tratamiento de enfermedades crónicas (asma y epilepsia). La difenilhidantoína aumenta el aclaramiento de la teofilina, y por lo tanto se puede encontrar una disminución de los niveles de teofilina en sangre, es bueno recordar que la teofilina tiene una importante variabilidad individual en su farmacocinética. A su vez la teofilina puede disminuir

la absorción oral de la difenilhidantoína y/o incrementar su degradación, lo que también disminuye las concentraciones de este en sangre.

Una interacción a resaltar de la difenilhidantoína (por la importancia que ello puede tener en el tratamiento de mujeres epilépticas en edad reproductiva), es con los anticonceptivos orales, ya que disminuye la eficacia de los mismos (hasta 4 veces). Esto parece estar en relación con un incremento de la degradación de estrógenos.

Vías de administración. La más empleada es la oral aunque también se emplea en ocasiones (estado de mal epiléptico, con convulsiones tónico-clónicas) por vía i.v.

Presentación y dosis. Tabletas de 50 mg (masticables), tabletas de 100 mg, suspensión oral de 125 mg/5mL, bulbos con 250 mg liofilizados del fármaco, para diluir hasta una concentración de 50 mg/mL, en un solvente que acompaña a la formulación.

También se pueden encontrar otras formulaciones farmacéuticas por ejemplo, preparados de liberación sostenida, tabletas para chupar con fines pediátricos etc.

Dosis en niños: de 7 a 13 mg/kg/día repartidos en 1 o 2 tomas. Dosis en adultos: de 5 a 8 mg/kg/día preferiblemente en una sola dosis. La dosis diaria habitual es de 300 mg/día (150-600 mg/día), en casos de las dosis más elevadas o en pacientes con manifestaciones digestivas, es preferible repartirla en 2 o incluso 3 tomas diarias.

En el estado de mal epiléptico se puede emplear 10-20 mg/kg, no más de 50 mg/min y continuar con 100 mg cada 6 u 8 h por v.o. o i.v. No se debe diluir con la sangre por tener un pH muy alcalino y producir flebitis. Por la misma razón, se recomienda después de administrada, pasar 2 o 3 mL de solución salina fisiológica.

En niños las dosis en el estado de mal epiléptico son de 15-30 mg/kg y la velocidad de administración no debe ser superior a 1 o 3 mg/kg/min.

Recordar que el medicamento de primera elección en esta situación es el diazepam. La difenilhidantoína se administra después de este, para evitar las recurrencias.

Otras hidantoínas. La mefitoína y la etotoína son también hidantoínas con acción antiepiléptica, pero que no ofrecen ventajas terapéuticas importantes sobre la difenilhidantoína. Ninguna de ellas se utiliza en Cuba.

Carbamazepina

Está relacionada químicamente con los ATC. Comenzó a utilizarse como antiepiléptico en la década de los 70 (1974 en EE.UU.), aunque desde los 60 ya se empleaba en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo. Hoy día también se emplea en el tratamiento de desórdenes afectivos como las psicosis maniaco-depresivas y variadas formas de dolores neuropáticos crónicos.

En estos momentos es el antiepiléptico de elección para la mayoría de los tipos de epilepsia (menos las crisis de ausencias) como monoterapia, por ser el mejor tolerado de los antiepilépticos hoy día disponibles y también en la terapia combinada. En algunos países está siendo sustituido por la lamotrigina no más eficaz y si más cara.

Es muy semejante a la difenilhidantoína en cuanto al mecanismo de acción (se mostró en la Fig. 3.2) y sus indicaciones clínicas. Es más eficaz que esta en el tratamiento de las crisis parciales, especialmente en las crisis parciales motoras.

Acciones farmacológicas. Son parecidas a las de la difenilhidantoína en SNC. Además es capaz de exhibir una acción terapéutica en pacientes con psicosis maníaco-depresiva que no han respondido al tratamiento con litio y tiene una acción antidiurética de mecanismo no bien conocido.

No se explica aquí el mecanismo de acción pues se puede encontrar al inicio del capítulo y en el acápite de difenilhidantoína.

Farmacocinética. Al igual que la difenilhidantoína tiene una farmacocinética compleja, lo que dificulta su uso clínico. Es poco soluble en agua y es capaz de estimular su propia conversión a metabolitos activos, por enzimas oxidativas, en el hígado.

La absorción oral aunque buena, es lenta y en ocasiones errática. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 4 y 8 h después de su administración oral. Alcanza buenas concentraciones en el LCR y solo 3 % se excreta por la orina sin metabolizar. El $t_{½}$ está entre 10 y 20 h aunque puede ser mayor al inicio del tratamiento (recordar que es capaz de estimular su propio metabolismo). Las concentraciones terapéuticas son entre 6 y 10 μg /mL. Por encima de 9 μg/mL pueden encontrarse en algunos pacientes, manifestaciones tóxicas en el SNC.

Reacciones adversas. Por lo general es bastante bien tolerada, sobre todo si la comparamos con otros antiepilépticos. Por eso, se prefiere hoy día en la mayoría de los casos.

Entre las RAM más frecuente con la administración prolongada se encuentran la sedación, los mareos, la ataxia, la diplopía y la visión borrosa. Aparece tolerancia a estos efectos y se pueden disminuir con el incremento lento de la dosis. También pueden aparecer anorexia, náuseas y vómitos.

En pacientes ancianos con problemas cardiovasculares, puede presentarse retención de agua y bajas concentraciones de sodio en plasma.

Los trastornos hematológicos van desde una depresión ligera y transitoria de los leucocitos, que aparece en 10 % de los pacientes tratados, y suele desaparecer alrededor del cuarto mes de tratamiento, hasta el desarrollo de una leucopenia severa en 20 % de estos, y entonces se requiere retirar el fármaco. Muy raramente puede aparecer una aplasia medular (1/200 000 expuestos). Se recomienda realizar hemogramas mensuales durante el primer año de tratamiento y si ocurre una disminución significativa de los leucocitos y/o hematíes se debe retirar el medicamento.

También aparece en algunos casos exantemas alérgicos escarlatiniformes o morbiliformes

El incremento transitorio de las enzimas hepáticas se ve en 5 a 10 % de los casos.

Es considerado, por la mayoría, el antiepiléptico más seguro en la embarazada (aunque discretamente), pero aparecen también malformaciones craneofaciales (paladar hendido y labio leporino), hipoplasia digital y retraso del desarrollo y el crecimiento fetal.

El rebote, incremento de la frecuencia y gravedad de las crisis a su retirada brusca, es también un posible problema con su administración.

Interacciones medicamentosas. Es un poderoso inductor de las enzimas microsomales hepáticas, esto es un serio problema en la politerapia. Puede incrementar la degradación de la difenilhidatoína. Puede disminuir las concentraciones plasmáticas de valproato. El fenobarbital, difenilhidantoína y valproato aumentan el metabolismo de la carbamazepina.

Se observa que, por las acciones arriba descritas y lo estudiado en difenilhidantoína, las interacciones entre los antiepilépticos son múltiples y difíciles de predecir. Por eso, la monoterapia, se prefiere siempre que se pueda.

Con fármacos no antiepilépticos se ha observado que disminuye las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico del haloperidol, medicamento antisicótico de frecuente uso. La eritromicina y otros macrólidos pueden inhibir el metabolismo de la carbamazepina e incrementar sus concentraciones plasmáticas y favorecer la aparición de efectos tóxicos.

Vías de administración. La vía disponible es la oral.

Presentación y dosis. Tabletas ranuradas de 200 mg, son las disponibles. Se pueden ver también, tabletas para chupar con destino fundamentalmente pediátrico, de 100 mg y suspensión oral de 100 mg/mL.

Las dosis en niños son 20-30 mg/kg/día dividido en 2 o 3 tomas, en ocasiones 4. No pasar de 1000 mg/día en menores de 12 años y de 1 200 mg/día hasta 15 años, después dosis de adultos.

Adultos: 15-25 mg/kg/día en 2 o 3 tomas en ocasiones 4 y no pasar de 1600 mg/día.

Fenobarbital

Fue el primer antiepiléptico que se usó en clínica (1912), todavía es uno de los más empleados en algunos países. En Cuba por ejemplo, en un estudio de utilización de medicamentos realizado en un hospital general de adultos entre el año 1997 y el año 1998, ocupó el segundo lugar entre los antiepilépticos orales prescritos con 0,838 DDD/100 camas/día, precedido por la carbamazepina. Es relativamente bien tolerado y de bajo costo, aunque a pesar de su efectividad en el tratamiento de pacientes con convulsiones tónico-clónico generalizadas y ataques parciales, por su acción sedante, el bajo rendimiento escolar que puede provocar y los trastornos de la conducta en niños, se ha desplazado por otros antiepilépticos.

En este capítulo solo se referirá al fenobarbital como antiepiléptico. En el capítulo de psicofármacos será estudiado más extensamente.

Acciones farmacológicas. Todos los barbitúricos, en dependencia de las dosis, pueden exhibir acción antiepiléptica, sedante, hipnótica y anestésica. El que posee la acción antiepiléptica a más bajas dosis y con menos sedación es el fenobarbital, por ello, es el único barbitúrico con utilidad clínica en el tratamiento crónico de la epilepsia por v.o. La primidona (profármaco), que se convierte a fenobarbital en el organismo, no ofrece ventajas y produce con mayor frecuencia reacciones de hipersensibilidad, por lo que prácticamente ya no se recomienda su uso.

Mecanismo de acción. Incrementa la transmisión inhibitoria mediada por el GABA, al actuar sobre los receptores GABA-A en el SNC, como ya se explicó (Fig. 3.5).



Fig. 3.5. Defecto del cierre del tubo neural. Malformación que puede ocurrir en hijos de madres tratadas con ácido valproico durante la gestación.

Farmacocinética. La absorción oral es completa, pero lenta. Se distribuye ampliamente por todos los tejidos. El 25 % se excreta por la orina sin modificar, y dicha excreción depende del pH urinario. La eliminación aumenta al incrementar el pH de la orina, de ahí que en pacientes intoxicados con fenobarbital, se administren alcalinizantes urinarios (bicarbonato de sodio) para favorecer su excreción renal. El resto del fármaco es metabolizado por el sistema microsomal hepático y los metabolitos inactivos eliminados por el riñón. El $t_{½}$ es alrededor de 100 h en el adulto, menor en niños y mayor en recién nacidos. Las concentraciones plasmáticas son difíciles de establecer y se logra el mejor control de los ataques, con concentraciones plasmáticas entre 10 y 35 µg/mL.

Reacciones adversas. La sedación es el efecto adverso más frecuente que aparece con la administración inicial del fenobarbital, a este efecto aparece tolerancia durante el tratamiento crónico. Se observa también con relativa frecuencia, irritabilidad e hiperactividad en los niños y confusión y/o agitación en los ancianos. En niños también es frecuente la disminución de la capacidad de aprendizaje y del rendimiento intelectual, lo que ha hecho que disminuya su utilidad en el tratamiento de niños epilépticos.

Entre 1 y 2 % de los pacientes tratados presentan reacciones alérgicas cutáneas leves. Las graves, como la dermatitis exfoliativa, son muy raras. Al igual que para la difenilhidantoína, hay riesgo de enfermedad hemorrágica del recién nacido en las madres que lo recibieron durante el embarazo. Ello se puede prevenir o tratar con la administración de vitamina K.

La osteomalacia y la anemia megaloblástica se presentan con igual frecuencia y la conducta es la misma que con difenilhidantoína.

Las manifestaciones cerebelosas como ataxia, nistagmo, aparecen a concentraciones plasmáticas superiores a 30 µg/mL.

Interacciones medicamentosas. Como ya se planteó, es un poderoso inductor enzimático (enzimas microsomales hepáticas), y tiene interacciones con casi todos los antiepilépticos; se pueden encontrar cuando se refiera a la difenilhidantoína y la carbamazepina. El ácido valproico es capaz de incrementar en más de 40 % las concentraciones plasmáticas del fenobarbital cuando se administran conjuntamente, probablemente por inhibición de su metabolismo. El fenobarbital puede aumentar el metabolismo de cualquier fármaco que se degrade en el sistema microsomal hepático o establecer competencia con los mismos por este sitio metabólico.

También ocurren interacciones medicamentosas con otros tipos de fármacos, por ejemplo:

1. Potencia la acción depresora del SNC producida por antihistamínicos H-1 y alcohol.
2. Acelera el metabolismo de la vitamina K y de la vitamina D, y se afecta la absorción de calcio intestinal. Por ello, es responsable de la enfermedad hemorrágica del recién nacido que se observa en los hijos de madres que lo recibieron durante el embarazo y de la desmineralización ósea en algunos pacientes.
3. Disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales al incrementar su metabolismo.

Los barbitúricos aumentan la síntesis de porfirina, por lo que están absolutamente contraindicados en pacientes que padezcan de porfiria.

En pacientes debilitados y/o geriátricos pueden ocurrir efectos paradójicos como excitación en lugar de sedación.

Vías de administración. La vía oral es la de elección.

Presentación y dosis. Tabletas con 15 y 100 mg y elíxir con 15 mg por cada 5 mL.

Adultos. 2 a 4 mg/kg/día repartidos en 2 o 3 tomas al día. En niños la dosis es 3 a 6 mg/kg por día también en 2 o 3 dosis diarias preferiblemente.

Etosuximida

Es el medicamento de elección para el tratamiento de las crisis de ausencias. Carece de otra utilidad terapéutica.

Mecanismo de acción. Disminuye la corriente lenta de calcio (por inhibir la activación de los canales-T de calcio) a nivel de las neuronas del tálamo, involucradas en la génesis de este tipo de crisis (Fig. 3.3).

Farmacocinética. Posee muy buena absorción oral, las mayores concentraciones plasmáticas aparecen a las 3 h de una dosis oral. El 25 % del fármaco se excreta por el riñón sin modificar y el resto se metaboliza a nivel microsomal hepático. El $t_{½}$ de eliminación es de 40 a 50 h en adultos y alrededor de 30 h en niños. El rango de las concentraciones plasmáticas terapéutica se encuentra entre 40 y 100 μg/mL.

Reacciones adversas. Las más comunes son anorexia, náuseas y vómitos. En el SNC, sedación, letargo, euforia, cefalea e hipo. Puede aparecer tolerancia a algunos de estos efectos. También se han reportado síntomas parkinsonianos y fotofobia. Los trastornos de conducta como agitación, ansiedad, agresividad, incapacidad para concentrarse etc., suelen ocurrir en pacientes con antecedentes de desórdenes psiquiátricos.

Raramente se observan manifestaciones alérgicas cutáneas ligeras o en ocasiones severas; como el síndrome de Stevens-Johnson y el *lupus* eritematoso o trastornos hematológicos. La leucopenia por lo regular es transitoria, pero hay que vigilar al paciente. Han ocurrido algunas muertes por aplasia medular.

Vía de administración. Solo de administra por vía oral.

Presentación y dosis. En Cuba la forma farmacéutica disponible es cápsulas de 250 mg. También puede aparecer como sirope saborizado con 250 mg/5 mL.

En niños menores de 6 años la dosis habitual es de 250 mg/día, sin pasar de 20 mg/kg/día. Niños mayores de 6 años y adultos 15 a 25 mg/kg/día. Comenzar por 500 mg e incrementar lentamente hasta lograr el control de las crisis. No es recomendable exceder los 1500 mg/día. Se puede administrar en una o dos dosis al día.

Ácido valproico

Se introdujo en la terapéutica en la década de los años 70, primero en Europa y en 1978 en los EE.UU. Su descubrimiento como antiepiléptico fue puramente casual, pues se empleaba como vehículo en el tamizaje de los antiepilépticos bajo estudio.

Acciones farmacológicas. A diferencia de los antiepilépticos hasta ahora estudiados es eficaz, tanto en el tratamiento de las crisis parciales, las tónico-clónicas generalizadas, como en las crisis de ausencias. Sobre todo en los ataques mioclónicos y de ausencias es de especial indicación.

Mecanismo de acción. Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje, como difenilhidantoína y carbamazepina y las corrientes de los canales T de calcio, como la etosuximida e incrementa las concentraciones de GABA en el cerebro, bien por disminuir su degradación, incrementar la síntesis o ambas (Figs. 3.1-3.3).

Como puede verse tiene un mecanismo de acción amplio, lo que se corresponde con su amplio espectro terapéutico.

Farmacocinética. Se absorbe bien y rápido por v.o. La ingestión de alimentos puede retardar su absorción por el TGI. Las mayores concentraciones plasmáticas se obtienen entre 1 y 4 h después de su administración oral. Se excreta por la orina y las heces fecales, en su mayoría en forma de metabolitos conjugados. El t ½ de eliminación está alrededor de 15 h, aunque puede ser menor en pacientes con politerapia con antiepilépticos, por las interacciones que ya se han revisado en otras partes del texto. A diferencia del resto de los antiepilépticos estudiados es un inhibidor de las enzimas hepáticas, factor que es importante en el caso de su administración con lamotrigina, un antiepiléptico nuevo.

Reacciones adversas. Las manifestaciones digestivas son las más frecuentes, aparecen en 16 % de los pacientes tratados.

A nivel del SNC se puede encontrar sedación y temblor, pero son poco frecuentes y disminuyen al disminuir la dosis. La alopecia o el empobrecimiento del cabello, y el incremento del apetito y de peso son relativamente frecuentes.

En 40 % de los casos, en los primeros meses del tratamiento, aparece un incremento de las transaminasas y otras enzimas hepáticas en sangre, sin síntomas acompañantes. Pocos pacientes sufren una hepatitis fulminante, que casi siempre es fatal (se han reportado frecuencias de aparición de hasta 1 por 10 000 tratados). Hoy se conoce que la edad, menor de 2 años, y la politerapia son factores de riesgo determinantes para la aparición de esta grave complicación. Tanto es así, que después de conocerse estos factores de riesgo y tomarse las precauciones debidas, como evitar la administración en menores de 3 años y la politerapia, la frecuencia de aparición de este efecto fatal ha disminuido a 1 por 50 000 tratados. También se han reportado casos de

pancreatitis aguda. En los pacientes tratados con ácido valproico se deben realizar pruebas de función hepática cada 3 meses, durante el primer año de tratamiento. Si las transaminasas se elevan el doble o más de las cifras normales, debe retirarse.

Como para la mayoría de los antiepilépticos puede aparecer, ante una retirada brusca un fenómeno de rebote, esto debe tenerse en cuenta en la educación del paciente y familiares en cuanto al conocimiento de la enfermedad, como en los demás medicamentos antiepilépticos.

Tiene acción teratogénica, lo que incrementa el riesgo de defectos del cierre del tubo neural (representada en la figura 3.5), especialmente espina bífida, en los recién nacidos hijos de mujeres que lo recibieron en las primeras semanas de la gestación. Se debe tener especial precaución en las mujeres en edad reproductiva. Es considerado por algunos el antiepiléptico más teratógeno de los frecuentemente empleados.

A pesar de estas RAM, para algunos clínicos, es el antiepiléptico de elección para el tratamiento de los ancianos con ataques epilépticos.

Interacciones medicamentosas. En su mayoría, las más relevantes, ya se han mencionado cuando se ha hablado de ello en los demás antiepilépticos. La administración conjunta con clonazepan se ha relacionado con la aparición de estado de mal epiléptico de ausencias, aunque es muy poco frecuente.

En cuanto a interacciones con otros fármacos no antiepilépticos, se ha observado un incremento del riesgo de sangramiento cuando se administra con aspirina y/o warfarina y potencia la depresión del SNC producida por alcohol.

Vías de administración. Solo por vía oral.

Presentación y dosis. En Cuba se encuentra en tabletas de valproato de magnesio con 190 mg y en jarabe de valproato de sodio 125 mg/5 mL. También existen preparados de liberación sostenida. Las dosis recomendadas en adultos son entre 15 y 25 mg/kg/día y en niños entre 20 y 30 mg/kg/día. En caso de ser necesario se puede aumentar la dosis lentamente (5 a 10mg/kg semanalmente) sin pasar de 60 mg/kg/día. La dosis diaria se debe repartir en 3 a 4 tomas.

Benzodiazepinas

El principal uso clínico de este grupo de fármacos es en el tratamiento de la ansiedad, por ello, sus características se desarrollan en el capítulo de psicofármacos. Aquí solo se refieren aquellos medicamentos, dentro del grupo, que tienen utilidad como antiepilépticos. Aunque la mayoría tienen acción antiepiléptica, las más empleadas son el clonazepam y el cloracepato para el tratamiento crónico y el diazepam y el lorazepam para el tratamiento del estado de mal epiléptico.

Acciones farmacológicas. El clonazepam exhibe acción antiepiléptica en casi todas las formas clínicas, menos en los ataques tónico-clónicos generalizados. Su acción clínica más relevante es en el tratamiento de pacientes con ataques mioclónicos. El lorazepam y especialmente el diazepam son muy eficaces en el tratamiento del estado de mal epiléptico. Esta eficacia se relaciona con las altas concentraciones plasmáticas alcanzadas en estas situaciones, que además de incrementar la transmisión inhibitoria mediada por el GABA, disminuyen las descargas neuronales de alta frecuencia, tal como hacen otros antiepilépticos (difenilhidantoína).

Mecanismo de acción. Incrementa la transmisión gabaérgica inhibitoria al interactuar con un receptor para BDZ, hoy día se sabe forma parte del receptor GABA-A (Fig. 3.1).

Farmacocinética. La absorción, cuando se administran por v.o., es muy buena. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 4 h después de la administración oral.

Las acciones sobre el SNC aparecen de inmediato, pero también disminuyen muy rápido, a pesar del $t_{½}$ largo. Esto se debe a características específicas de su distribución. Ello es especialmente válido para el diazepam, y se debe tener en cuenta al emplearse en el tratamiento del estado de mal epiléptico, donde este efecto tan poco duradero, requiere de la administración repetida del medicamento a intervalos cortos y/o de otro antiepiléptico (difenilhidantoína).

El $t_{½}$ de eliminación del diazepam es de 1 a 2 días, el del clonazepam de 1 día y el lorazepam de alrededor de 14 horas. La mayor parte se excreta en forma de metabolitos por la orina.

Reacciones adversas. Son considerados fármacos seguros, ya que con la ingestión oral de altas dosis (accidental o intencional), el riesgo de secuelas o muerte es bajo.

Durante la administración i.v. de diazepam, o lorazepam puede ocurrir depresión cardiorrespiratoria. Por esto, se debe administrar lentamente.

La sedación es el problema principal en la administración crónica, aunque aparece tolerancia. Los trastornos de conducta como agresividad, irritabilidad, hiperactividad y dificultad para concentrarse son frecuentes en los niños.

La farmacodependencia, con síndrome de abstinencia y el rebote (precipitación de un estado de mal

epiléptico por abandono de la terapéutica), en caso de la administración crónica, no son raros y puede ser un problema médico.

Vías de administración. v.o., rectal e i.v. son las que se emplean; en el tratamiento crónico la primera y en el estado de mal epiléptico la última. La vía rectal se emplea ocasionalmente, en niños con ataques repetitivos o en estado de mal epiléptico.

Presentación y dosis. Clonazepam tabletas de 1 mg para administración oral. Las dosis habituales son entre 0,15 y 0,25 mg/kg/día en adultos y entre 0,1 y 0,2 mg/kg/día en niños, repartidos en 1 o 2 tomas. Comenzar por las dosis más bajas para evitar la sedación excesiva.

El diazepam, para este propósito (tratamiento del estado de mal epiléptico), se presenta en ámpulas de 10 mg/2 mL para administración i.v. lenta, menos de 1 mg/min. Las dosis son entre 0,1 y 0,35 mg/kg/dosis.

Antiepilépticos nuevos

Al inicio del capítulo se planteó que la mayoría de los pacientes mejoraban su calidad de vida con los fármacos antiepilépticos disponibles, pero que entre 20 y 30 % permanecían sintomáticos aún. Para ese grupo de pacientes y para tratar de encontrar fármacos con menos RAM y menos interacciones medicamentosas se continúan las investigaciones, tanto en la búsqueda de nuevos fármacos, como en el conocimiento de la enfermedad para poder diseñarlos.

Surgen en la década de los 90 y aún se busca su lugar exacto en la terapéutica. Salvo algunos pacientes con epilepsias de difícil control, la relación beneficio/riesgo/costo hasta ahora, no es superior a los clásicos.

Algunos especialistas señalan que tienen características farmacocinéticas más sencillas y por lo tanto son de más fácil manejo. Tienen menor t ½, no actúan sobre sistemas enzimáticos en el hígado y por lo tanto deben tener menos interacciones medicamentosas. Claro esto no es válido para todos.

Entre los antiepilépticos nuevos algunos consideran a la oxcarbazepina, derivado de la carbamazepina, es tan efectivo como la carbamazepina y mucho mejor tolerado. Algunos ensayos clínicos hablan a su favor, pero se piensa que faltan tiempo y estudios para ser categóricos en la afirmación.

La lamotrigina gana terreno en el tratamiento de todas las formas clínicas, aunque todavía se reserva para pacientes de difícil control. A pesar de que parece ser bastante segura, hay que estar conscientes, que solo tiene algo más de 10 años de comercializado y se trata de trastornos crónicos, que llevarán medicamentos por períodos muy prolongados o de por vida. Además, hay estudios que señalan que es mejor tolerado, pero menos eficaz que carbamazepina.

Otros como el felbamato y la vigabatrina se han retirado del mercado, en muchos países que inicialmente los comercializaron, por los efectos adversos graves y fatales a que dieron lugar. Solo se reservan para muy contados casos como los pacientes que sufren del síndrome de Webs y de Lennox-Gastaut.

En forma de resumen se muestran algunas características relevantes de estos (Cuadros 3.2 y 3.3).

Cuadro 3.2. Antiepilépticos nuevos con más de 10 años de comercialización

Vigabatrina
Es el primero de los antiepilépticos nuevos
Inhibidor irreversible de la GABA-transaminasa, por lo que incrementa concentraciones de GABA en el cerebro
Solo en el tratamiento de pacientes con epilepsias de difícil control, especialmente en los espasmos infantiles
Las afectaciones del campo visual son las RAM más temidas. Se debe vigilar el campo visual y valorar la relación beneficio/riesgo
Vía oral
Lamotrigina
Aprobado en 1994 por la FDA
Posiblemente el más utilizado de los nuevos
Inhibe los canales de sodio semejante a difenilhidantoína y carbamazepina
Efectiva frente a diferentes tipos de epilepsias, incluyendo las crisis de ausencias
El valproato inhibe su degradación hepática, por lo tanto en su presencia aumentan las concentraciones de lamotrigina en plasma
No produce sedación ni afecta el estado de conciencia de forma relevante
Las reacciones de hipersensibilidad ligeras son las RAM más frecuentes
Vía oral

Cuadro 3.2. Continuación.

Felbamato

Aprobado en 1993 por la FDA
Análogo del meprobamato
Mecanismo de acción no bien conocido. Incrementa transmisión por GABA y disminuye por glutamato
A pesar de ser efectivo frente a la mayoría de las epilepsias solo se recomienda en pacientes pediátricos con síndrome de Lennox-Gastaut por riesgo de aplasia medular y hepatitis mortales
Se ha retirado en muchos países por mala relación beneficio/riesgo

Gabapentina

Aprobado en 1993 por FDA
Se cree que aumenta la liberación del GABA (?)
La absorción oral es buena y se excreta sin cambios en la orina. No tiene interacciones medicamentosas importantes
Es bien tolerado por lo que se conoce hasta el momento
Se recomienda en terapia combinada

Cuadro 3.3. Antiepilépticos nuevos con alrededor de 10 años de comercialización

Topiramato:

Aprobado en 1996 por la FDA
Mecanismo de acción complejo. Inhibición de los canales de sodio, incremento de la trasmisión por GABA y disminución de la trasmisión por glutamato
Se recomienda para casi todas las formas clínicas exceptuando las crisis de ausencia
Disminuye las concentraciones de estradiol. Puede disminuir la eficacia de contraceptivos orales
Seguridad controvertida, algunos plantean que es bien tolerado, pero otros lo rechazan por los trastornos sobre el SNC, la pérdida de peso y la aparición de glaucoma (reversible). Si se ajustan las dosis pueden disminuirse las RAM y se mantiene el efecto
Es de los más recomendados, entre los más recientes, en algunos países

Tiagabina:

Aprobado en 1998 por la FDA
Inhibidor de la recaptación del GABA, no bien evaluado aún
Solo recomendado en terapia combinada en pacientes de muy difícil control. No en crisis de ausencias
En terapia combinada puede acortarse el t ½ hasta 3 h
Las RAM más frecuentes hasta el momento son somnolencia, mareos y temblor
Administración oral

Levetiracetán:

Aprobado por la FDA en 1999
El mecanismo de acción no se conoce
Solo se recomienda en el tratamiento de crisis parciales no controladas y en terapia combinada
Es bien tolerado hasta el momento
Vía oral

Zonisamida:

Aprobado en el 2000 por la FDA
Derivado de las sulfas
Mecanismo de acción similar a difenilhidantoína, pero también inhibe los canales de calcio tipo T
Solo para pacientes con crisis parciales no controladas con otros fármacos
Interacciones con difenilhidantoína, carbamazepina, y lamotrigina y se afectan sus concentraciones plasmática
Poca información de utilidad terapéutica
Hasta el momento bien tolerado, solo ataxia y somnolencia ligeras y anorexia

Bibliografía

Bergey, G.K. and G. L. Colmes (2004): "Recent advances in the management of epilepsy" (Live Web Conference) CME. Release date: January 14. En Http://www.medscape.com/viewprogram/2885?mpid=23738 de abril de 2004.

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 62-76.

Cires, M. y E. Vergara (1995): Guía terapéutica para la atención primaria de salud en Cuba. Editorial José Martí, La Habana, pp. 121-26.

Gamble, C.L., P.R. Williamson y A.G. Marson (2007): "Monoterapia con lamotrigina versus carbamacepina para la epilepsia" (Cochrane Review). In: La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software. http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=tratamiento%20and%20epilepsia&lang=es. Revisado 21 de mayo 2008

Heaney, D.C, S.D. Shorvon and J.W. Sander (2008): "An economic appraisal of carbamazepine, lamotrigine, phenytoin and valproate as initial treatment in adults with newly diagnosed epilepsy". Epilepsia;39 (Supplement 3) :S19-S25. http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=eed_abstracts&mfn=477&id=&lang=es&dblang=&lib=COC. Revisado 21 de mayo 2008

Lowestein, D (2002): "Convulsiones y epilepsias". En Harrison. Principios de Medicina Interna. Braunwald, E., A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hause, D.L. Longo y L. y Jameson. (editores).Traducido de la 15 edición en inglés. Editorial Mc Graw-Hill. Interamericana. Madrid, pp. 2751-68.

Marson, A.G., Z.A. Kadir, J.L. Hutton y D.W. Chadwick (2007): "Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy" (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.

http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchDxp=tratamiento%20and% epilepsia&lang=es. Acceso 21 de mayo 2008.

Marson, A.G., A.M. Al-Kharusi, M. Alwaidh, R. Appleton, G.A. Baker, D.W Chadwick, C. Cramp, O.C. Cockerell, P.N. Cooper, J. Doughty, B. Eaton, C. Gamble, P.J. Goulding, S.J. Howell, A. Hughes, M. Jackson, A. Jacoby, M. Kellett, G.R. Lawson, J.P. Leach, P. Nicolaides, R. Roberts, P. Shackley and other members of the SANAD study group (2007): "The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial". Lancet;369() :1016-1026. http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=eed_abstracts&mfn=7306&id=&lang=es&dblang=&lib=COC Acceso 21 de mayo 2008.

Mc. Namara, J.O. (2001): Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. En Goodman and Gilman. En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 10ma. ed., pp. 529-56.

Morgan, F. (1999): "Drug treatment of epilepsy". British Medical Journal, 318, pp. 106-09.

Pedley, T.A. (2002): "Las epilepsias". En Cecil. Tratado de medicina interna. Goldman L. y Bennett J. C. (eds.). Traducido de la 21 edición en inglés. Editorial Mc Graw-Hill. Interamericana. Madrid, pp. 2378-92.

Porter, R.J. y B.S. Meldrum (2007): "Antiseizure drugs". En Basic and clinical pharmacology (B.G. Katzung eds.), Editorial Mc Graw-Hill- Lange, 8va ed., pp. 379-400.

Rang, H.P., Dale, M.M. y Ritter, J.M. (1999): Pharmacology. Editorial Churchill Livingstone, Edinburgh, 4th. ed., pp. 566-78.

Schachter, S.C. (1999): "Antiepileptic drug therapy: General treatment, principles and application for special populations". Epilepsy, 40; Sup. 9:20-25.

Zapata, A., I. Perdomo, G. Vergel y L.E. Salazar L.E. (2002): "Utilización de antiepilépticos en un hospital general de Ciudad de La Habana". Rev. Cubana Farmacia, 3, pp. 162-169. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0034-751520020003&lng=es&nrm=iso. Acceso abril de 2006.

Zapata, A., G. Vergel, y L. Paz (2005): "Aspectos farmacológicos relevantes de antiepilépticos nuevos". Revi Cubana Med Gen Integ, 21(5-6). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0864-212520050005& lng=es&nrm=iso. Acceso Mayo /2006.



Capítulo 4

Dolor

Ernesto Groning Roque

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable. Es definida por la *International Association for the Study of Pain* (IASP) como "una experiencia displacentera asociada con un daño hístico real o potencial o descrito en términos de dicho daño". La experiencia subjetiva del dolor depende de la estimulación (por estímulos químicos, térmicos o mecánicos) de receptores sensoriales o nociceptores que se encuentran en la piel, aponeurosis, músculos, articulaciones, vasos sanguíneos, fascias, epiplones y vísceras del organismo. Puede estar influenciada por diferentes factores como: factores culturales, condicionamiento previo, expectativas, estado de ánimo y presencia de una enfermedad orgánica.

Las fibras aferentes que transmiten los impulsos dolorosos son de 2 tipos:

1. Fibras no mielinizadas de conducción lenta (0,5 a 2 m/s) denominadas fibras C.
2. Fibras mielinizadas A (δ) de conducción rápida (12 a 30 m/s).

Ambas fibras (Fig. 4.1) entran a la sustancia gelatinosa de la médula espinal por las raíces dorsales, y llevan los estímulos dolorosos al tálamo contralateral por el haz espino-talámico lateral. Del tálamo, donde se integran las aferencias dolorosas, los estímulos son transmitidos hacia la corteza somato-sensorial, relacionada con la interpretación subjetiva del dolor (Fig. 4.2). Algunas células en la sustancia gelatinosa emiten proyecciones cortas hacia las áreas vecinas, donde existen un mecanismo de *compuerta* que inhibe la transmisión de impulsos nociceptivos desde las fibras aferentes primarias y que puede ser activado por vías descendentes centrales (cuando las señales dolorosas pasan a través del tallo cerebral, activan el sistema antinociceptivo, una vía analgésica descendente endógena que libera endorfinas de la sustancia gris periacueductal, así como encefalinas en el núcleo magno del rafe. Esos opioides endógenos se unen a receptores *mu* en terminaciones aferentes primarias presinápticas y a receptores delta en interneuronas inhibitorias, produciendo eventos que impiden la transmisión de señales dolorosas).

Un aspecto relevante que relaciona al dolor con la inflamación consiste en que las cualidades de transducción de las terminaciones nerviosas libres (transformación de un estímulo químico, mecánico o térmico en uno doloroso) se ven afectadas por cambios en las concentraciones de sustancias que se liberan cuando se produce un daño hístico (ver antiinflamatorios no esteroideos).

Clasificación del dolor

Una clasificación no es más que un ordenamiento realizado de acuerdo con un orden de ideas determinado. Por lo tanto, el dolor puede clasificarse de varias maneras (Tabla 4.1).

Una de ellas establece que el dolor puede ser de 3 tipos:

1. Nociceptivo.
2. Neuropático.
3. Idiopático.

Nociceptivo. En esta variedad de dolor, su percepción es proporcional al daño hístico (asociado con un origen somático o visceral que puede ser identificado). El paciente es capaz de describir fácilmente el dolor somático y habitualmente está bien localizado. El dolor visceral puede percibirse en otra región (dolor referido) que posee la misma inervación aferente que el órgano dañado, por lo general no está bien localizado.

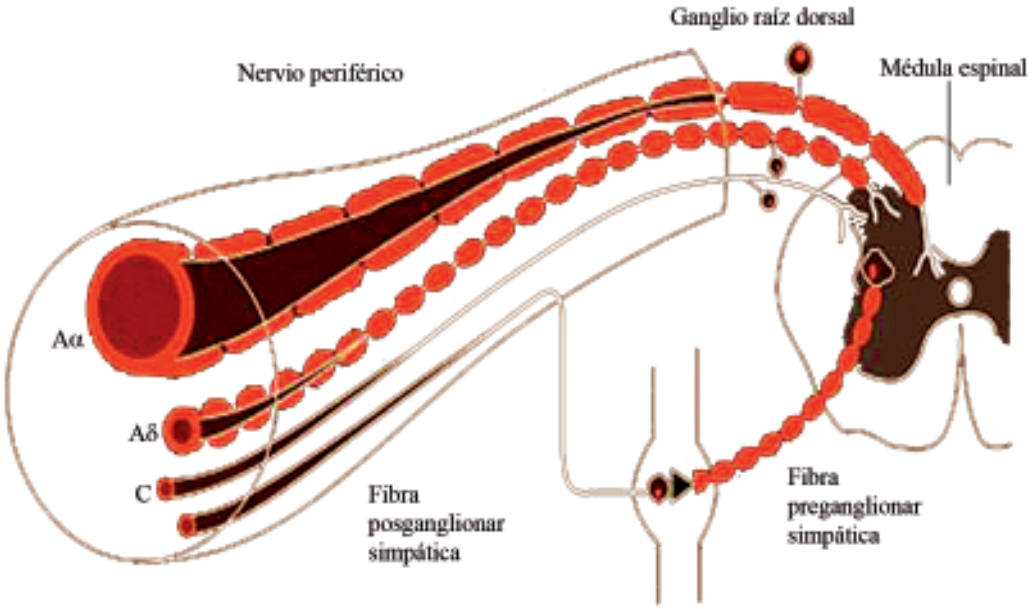


Fig. 4.1. Muestra las fibras aferentes (Aδ y C) que transmiten los impulsos dolorosos, y la entrada de estas fibras en la médula espinal por las raíces dorsales.

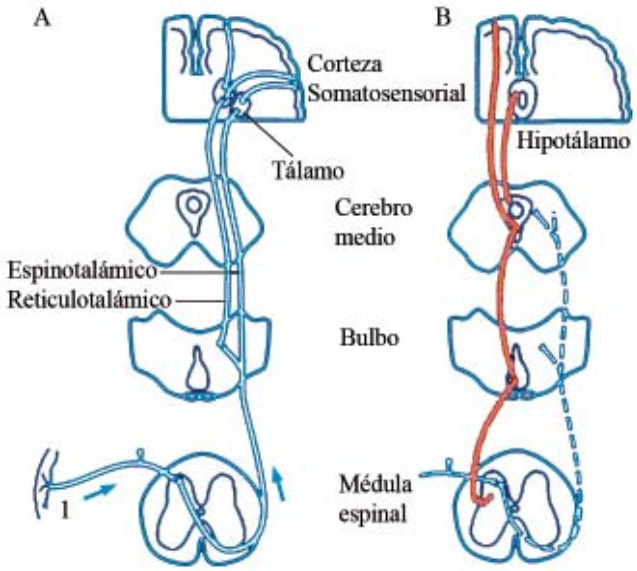


Fig. 4.2. Se observa el haz espinotalámico lateral. La sección B muestra la vía inhibitoria descendente central que se origina en la sustancia gris periacueductal y es responsable de la inhibición de la transmisión de impulsos nociceptivos desde las fibras aferentes primarias.

Tabla 4.1. Clasificación del dolor

Fisiopatología	Intensidad	Duración
Nociceptivo	Leve	Agudo
Neuropático	Moderado	Crónico
Idiopático	Severo	

Neuropático. Se percibe como un dolor sostenido en ausencia de un daño hístico continuado. Puede atribuirse a una enfermedad o trauma periférico o en el SNC (por ejemplo: neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, radiculopatías, neuropatía diabética). Los pacientes con frecuencia padecen de hiperalgesia, hiperestesia, disestesia (sensación espontánea de quemazón o picazón) y alodinia (percepción dolorosa de un estímulo no nociceptivo). En ocasiones en la terapéutica de este tipo de dolor se incluyen medicamentos anticonvulsivos (fenitoína y carbamazepina) y ATC (amitriptilina, etc.).

Idiopático. La percepción de este tipo de dolor es exagerada en relación con el proceso patológico que presenta el individuo. Algunas veces se le denomina psicosomático. Este tipo de dolor debe ser un diagnóstico de exclusión después que se hayan descartado los 2 tipos anteriores de dolor. Antes de considerar la terapéutica analgésica en estos pacientes, el tratamiento debe estar dirigido hacia los posibles componentes afectivos o conductuales que pueda tener este tipo de dolor.

Otra, de acuerdo con la intensidad lo clasifica en:

1. Leve (cuando se percibe como una molestia que no interfiere con la actividad diaria.
2. Moderado (la actividad diaria está algo limitada).
3. Severo (existe una limitación extrema de la actividad diaria o inmovilización).

También puede clasificarse, según su duración en agudo o crónico:

1. Agudo (es de comienzo súbito y generalmente no de larga duración. Cuando es severo puede producir taquicardia, hipertensión, sudación, aumento de la frecuencia respiratoria y dilatación de la pupila.
2. Crónico (dura semanas o meses; puede ser recurrente en un término de meses o años, o está asociado a una enfermedad prolongada como el cáncer. Comúnmente no producen las afectaciones que causan el dolor agudo sobre el aparato respiratorio y cardiovascular, pero puede producir trastornos del sueño, pérdida del apetito, pérdida de peso, constipación, depresión y disminución de la actividad sexual.

Valoración de la intensidad del dolor

Como se ha señalado, el dolor puede estar influenciado por diferentes factores y es difícil de cuantificarlo en sus 2 componentes: intensidad y componente afectivo.

Como el dolor es con frecuencia una respuesta de tipo subjetiva, se han desarrollado mediciones, en un intento por obtener, de forma más precisa, una valoración inicial de la intensidad y de poder estimar la respuesta al tratamiento (Fig. 4.3).

Escala visual analógica. Esta escala le permite al paciente caracterizar la severidad del dolor con relación a dos extremos.

Escala descriptiva de la intensidad del dolor y escala numérica de la intensidad del dolor. En ambas se permite al paciente caracterizar su dolor mediante escalas estructuradas.

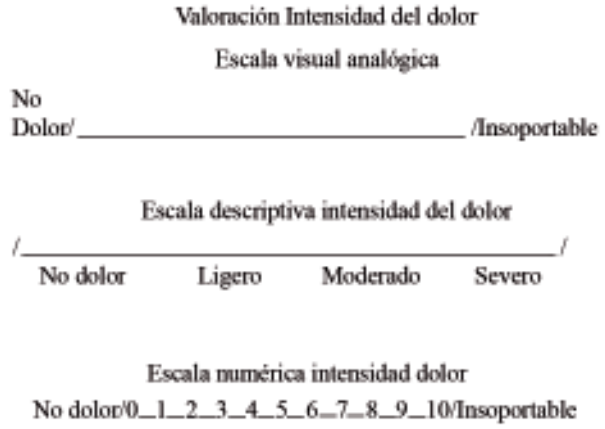


Fig. 4.3. Valoración e intensidad del dolor.

Tratamiento del dolor. Los medicamentos utilizados en el tratamiento del dolor pueden ser de 3 tipos:

1. Analgésicos no opioides (AINEs).
2. Analgésicos opioides.
3. Adyuvantes de la analgesia.

Antiinflamatirios no opioides (antiinflamatorios no esteroideos)

Constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia sin relación desde el punto de vista químico (aunque la mayoría de ellos son ácidos orgánicos) que en general comparten acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias y también ciertas reacciones indeseables. El prototipo de este grupo de fármacos es la aspirina, por lo que se le conocen además como fármacos tipo aspirina.

Historia

Antiguo Egipto. La decocción de hojas secas de mirto se aplicaba en la espalda y el abdomen para extraer dolores de su lugar de origen.

Antigua Grecia. Los extractos de la corteza de álamo se utilizaban en personas con enfermedades de los ojos. También utilizaban extractos de la corteza del sauce para aliviar el dolor de parto y para disminuir la fiebre. Estos efectos beneficiosos de los extractos de corteza de sauce permanecieron olvidados hasta el siglo XVIII.

1763. Inglaterra. El reverendo Edward Stone publicó el primer reporte sobre los efectos beneficiosos de los extractos de la corteza de sauce.

1829. Leroux aísla el principio activo de la corteza de sauce, un glicósido amargo al que llamó salicina, que es metabolizada en el organismo a salicilato.

1860. Kolbe y Lautemann sintetizan en Alemania el ácido salicílico que comenzó a utilizarse como antiséptico externo, antipirético y antirreumático, causando dispepsia y sabor amargo cuando se empleaba por v.o.

1875. Buss utiliza por primera vez salicilato de sodio como antipirético y para la fiebre reumática.

1875. Hoffman de la firma Bayer sintetizó el ácido acetilsalicílico, una formulación de salicilato más agradable al paladar.

1899. H. Dreser denominó aspirina al ácido acetilsalicílico (*a* por el grupo acetilo y *spirina* haciendo alusión al género botánico *Spiraea* al que pertenece el sauce) y lo introdujo en la práctica médica después de demostrar sus propiedades antiinflamatorias.

Comienzos del siglo XX. Se demuestran las acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias de la aspirina.

1949. Aparece la fenilbutazona.

1963 Aparece la indometacina. Ambas con efectos similares a la aspirina, lo que impulsó la búsqueda de un modo de acción común para todos estos medicamentos de los que se conocía poco, salvo que producían un efecto antiinflamatorio cualitativamente y cuantitativamente diferente a los glucocorticoides.

Década de 60. El inglés H. Collier sugirió que la aspirina y otros medicamentos similares "inhibían algún mecanismo celular subyacente que toma parte en diferente medida, en diferentes respuestas y que estaba mediado por diferentes sustancias endógenas".

1969. Piper y Vane demostraron las primeras evidencias que asociaban la producción de prostaglandinas y las acciones de los fármacos tipo aspirina.

1971. Vane demostró que la aspirina, el salicilato de sodio y la indometacina producían una inhibición dosis-dependiente de la síntesis de prostaglandinas, proponiendo que esta era la base de la acción de los fármacos tipo aspirina.

1976. Se aisló una ciclooxigenasa (COX) o prostaglandín-endoperóxido sintetasa, purificada y enzimáticamente activa.

1990. Se sugirió la posible existencia de 2 enzimas COX diferentes (los glucocorticoides inhibían el incremento en la actividad de la COX inducida por lipopolisacáridos bacterianos en macrófagos, pero no tenían efecto alguno sobre la producción basal de prostaglandinas o leucotrienos).

1992. Una nueva enzima fue aislada, la COX-2 o prostaglandín-endoperóxido sintetasa 2. La expresión de esta enzima se incrementaba en condiciones de estimulación de la proliferación celular y por citoquinas inflamatorias y disminuida por glucocorticoides. A partir de entonces comienza la búsqueda, producción e introducción en el mercado de inhibidores selectivos de la COX-2, que fueron los primeros en ser aprobados para la venta el celecoxib y rofecoxib.

2006. El celecoxib es el único inhibidor selectivo de la COX-2 que permanece en el mercado norteamericano. El rofecoxib y el valdecoxib fueron retirados del mercado, debido a su asociación con eventos cardiovasculares de tipo trombótico. En la actualidad se considera que el futuro de este tipo de fármaco es incierto.

Clasificación

Los AINEs pueden clasificarse de acuerdo con su estructura química (Tabla 4.2) en:

1. AINEs ácidos.
2. AINEs bases.

Tabla 4.2. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos de acuerdo con su estructura química

	Ácidos carboxílicos		
Salicílico	**Acético**	**Propiónico**	**Antranílico**
Aspirina	Indometacina	Ibuprofeno	Mefenamico
Diflunisal	Diclofenaco	Ketoprofen	Flufenamico
Trisalicilato de colina y magnesio	Tolmetina	Naproxeno	Meclofenamico
	Sulindac		
	Ácidos enólicos		
	Oxicamos	**Pirazolónicos**	
	Piroxicam	Fenilbutazona	
	Tenoxicam	Dipirona o metamizol	

Antiinflamatorios no esteroideos bases
Paraaminofenoles
Paracetamol o acetaminofen
Sulfoanilidas
Nimesulida
Naftilalcanonas
Nabumetona
Inhibidores selectivos de la COX-2
Celecoxib

Dentro de los AINE ácidos se encuentran los ácidos carboxílicos (salicílico, acético, propiónico y antranílico) y los ácidos enólicos (oxicamos y pirazolonas).

Los AINE bases incluyen a las siguientes familias: paraaminofenoles, sulfoanilidas, naftilalcanonas e inhibidores selectivos de la COX-2.

Acciones farmacológicas. Interfieren la respuesta inflamatoria y disminuyen los síntomas asociados, por lo que se utilizan en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos como la osteoartritis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante; alivian además el dolor (de baja a moderada intensidad) y disminuyen la fiebre. Existen diferencias importantes en sus actividades (el paracetamol es analgésico y antipirético pero posee una actividad antiinflamatoria muy débil).

Poseen un efecto tope para el efecto analgésico (en un punto determinado, un aumento de la dosis no produce un incremento de la analgesia). Son útiles para tratar el dolor posoperatorio y el secundario a un proceso inflamatorio, sin embargo, no lo son para tratar el dolor visceral severo asociado con abdomen agudo, cólico nefrítico, pericarditis o infarto del miocardio. A diferencia de los opioides no producen depresión respiratoria ni dependencia física.

Todos los AINEs, excepto los inhibidores selectivos de la COX-2 y los salicilatos no acetilados inhiben la agregación plaquetaria.

Se ha señalado que la liberación de prostaglandinas por el endometrio durante la menstruación puede producir dolor de tipo cólico severo y otros síntomas de dismenorrea primaria, por los que los AINEs se han utilizado con éxito para tratar esta sintomatología.

Los AINEs parecen reducir la incidencia del cáncer de colon (estudios epidemiológicos han demostrado una disminución de 50 % en el riesgo relativo cuando estos fármacos se han administrado durante 5 años o más). El mecanismo de este efecto no se ha precisado.

Mecanismo de acción. Antiinflamatorio. El proceso inflamatorio comprende eventos que pueden ser desencadenados por diferentes estímulos (agentes infecciosos, reacción antígeno-anticuerpo, isquemia, calor u otro daño físico) y produce signos característicos (dolor, calor, rubor y tumefacción).

La inflamación puede dividirse en 3 fases:

1. Inflamación aguda: es la etapa inicial del proceso, que se produce como una respuesta al daño hístico y se caracteriza por la liberación de autacoides (histamina, serotonina, bradiquinina, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) que son los responsables de la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad capilar, la quimiotaxis y la estimulación de nociceptores con producción de dolor (Fig. 4.4).
2. Respuesta inmune: es el resultado de la estimulación de células inmunocompetentes como consecuencia de la presencia de organismos extraños o de sustancias antigénicas liberadas durante la respuesta inflamatoria aguda o crónica. La respuesta inmune es beneficiosa cuando los microorganismos invasores son neutralizados o fagocitados; perjudicial cuando el proceso se deriva hacia una inflamación crónica sin resolución de la causa del daño hístico.
3. Inflamación crónica: está asociada a la liberación de mediadores de la inflamación diferentes a los de la inflamación aguda (interleucinas (IL) 1, 2 y 3, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, factor de necrosis tumoral (FNT) alfa, interferón (INF) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas). La inflamación crónica acentúa el dolor y el daño hístico.



Fig. 4.4. Papel de las prostaglandinas en la sintomatología del proceso inflamatorio y su contribución a la percepción del dolor.

En 1971 se demostró que bajas concentraciones de aspirina e indometacina inhibían la síntesis de prostaglandinas. También se conocía que estas sustancias participaban en la patogenia de la inflamación y la fiebre. Posteriormente se comprobó que las prostaglandinas se liberaban donde existía daño hístico (en los exudados inflamatorios) y que los AINE inhibían la biosíntesis y liberación de prostaglandinas, lo que reforzó la hipótesis de que estas acciones podían explicar algunos de los efectos clínicos de estos fármacos. Los AINEs disminuyen la sensibilidad de los vasos sanguíneos a la bradiquinina e histamina, afectan la producción de linfoquinas de los linfocitos T y revierten la vasodilatación que se produce por la inflamación.

La inhibición de la COX (enzima responsable de la biosíntesis de prostaglandinas y de otros autacoides) se piensa que sea el componente más importante del mecanismo de acción de los AINE. No obstante, estos fármacos no inhiben la formación de leucotrienos (que contribuyen a la inflamación), ni afectan la síntesis de otros mediadores de la inflamación. Existen además diversas opiniones sobre si los AINE pudieran tener otras acciones que contribuyan a sus efectos terapéuticos (ver mecanismo de acción analgésico).

Existen 2 isoenzimas de la COX. La COX-1 llamada también constitutiva que se expresa en el tubo digestivo, riñón, endotelio vascular y plaquetas. Las prostaglandinas que produce intervienen en la citoprotección gástrica, la secreción de renina y la hemostasia. La COX-2 denominada inducible se relaciona con el fenómeno inflamatorio (se induce en el foco inflamatorio) y las prostaglandinas que genera son mediadores de la inflamación y la fiebre (Fig. 4.5). Los AINEs poseen también selectividad inhibitoria o no para cada isoenzima COX, por lo que se los puede clasificar de acuerdo con este parámetro (Tabla 4.3).

Antipirético. La fiebre surge como un trastorno de los mecanismos homeostáticos del organismo, cuando existe una incapacidad para mantener el balance entre producción y disipación de calor. El hipotálamo regula el punto de control de la temperatura corporal normal. En la fiebre ese punto se encuentra elevado y los AINE producen un retorno a su normalidad. Los mediadores de la respuesta febril son citoquinas (hormonas polipeptídicas como: IL, factores de crecimiento, los IFN y los factores de necrosis tumoral 'TNF') denominadas también pirógenos endógenos. Los pirógenos endógenos no son detectables en condiciones normales, pero la presencia de pirógenos exógenos y otros eventos pueden estimular su producción por activación de monocitos y macrófagos (los virus, endotoxinas y polisacáridos de las paredes celulares de las bacterias pueden actuar como pirógenos exógenos; ciertas células tumorales 'linfomas, leucemia mieloide aguda y crónica') pueden también provocar la liberación de citoquinas con actividad pirogénica (IL-1, TNF, IL-6 e IFN alfa y beta). Las citoquinas con actividad pirogénica estimulan la síntesis de PG E2 en el área preóptica del hipotálamo y en áreas vecinas, y la PG E2 a través de un aumento en los niveles de AMPc promueve en el hipotálamo un aumento de la temperatura corporal por incremento en la generación y disminución de las pérdidas de calor. Los AINEs suprimen esta respuesta e inhiben la síntesis de PG E2.

El paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandinas de forma diferente a la aspirina y otros AINEs. La síntesis de prostaglandinas requiere la presencia de peróxidos como cofactores para la actividad de la COX. Este fármaco disminuye los niveles de peróxido y de esa forma inhibe la síntesis de prostaglandinas en teji-

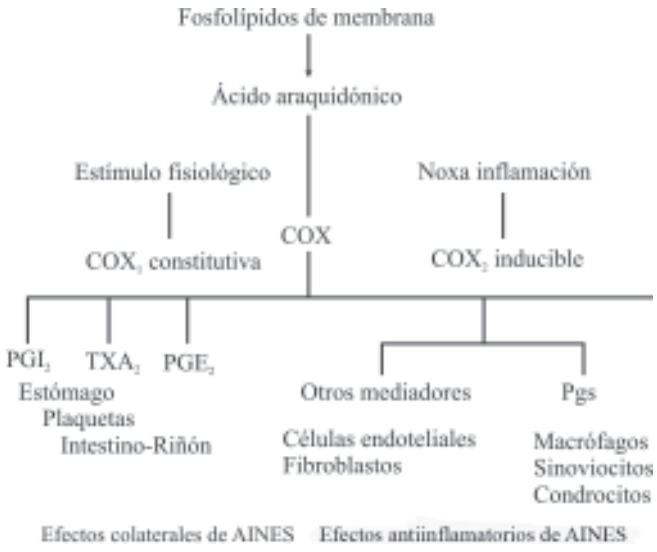


Fig. 4.5. Presenta los 2 tipos de isoenzimas de la COX (COX-1 y COX-2), así como los sitios donde cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxanos.

Tabla 4.3. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos según la selectividad para inhibir la COX

Inhibidores no selectivos COX
Aspirina (en dosis altas)
Indometacina
Ibuprofeno
Piroxicam
Inhibidores selectivos COX-1
Aspirina en dosis bajas (antiagregante plaquetario)
Inhibidores preferenciales COX-2
Paracetamol
Diclofenaco
Meloxicam
Nimesulida
Inhibidores selectivos COX-2
Celecoxib

dos, en los que las concentraciones de peróxidos son bajas como en el cerebro, pero no en zonas donde son elevadas como en los sitios de inflamación y en zonas donde existe la presencia de pus.

Analgésico. El mecanismo de acción analgésico de los AINEs se explica por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico, lo que impide la activación y/o sensibilización de los nociceptores. Recientemente se ha descrito un efecto analgésico central de los AINEs, por inhibición de la COX neuronal con inhibición de la síntesis de prostaglandinas, fundamentalmente PGE2 que interactúa con receptores EP (para eicosanoides) que se encuentran presinápticamente y estimulan la liberación de neurotransmisores excitatorios (sustancia P y glutamato) involucrados en la conducción nociceptiva.

Farmacocinética. Salicilatos. Absorción. Cuando se administran por v.o. se absorben fundamentalmente en la parte superior del intestino delgado y en menor medida en el estómago. En menos de 30 min se obtienen concentraciones apreciables en sangre y alcanzan un valor máximo aproximadamente a las 2 h. La absorción rectal es más lenta e incompleta, por lo tanto no se recomienda utilizar esta vía cuando se necesita alcanzar altas concentraciones del fármaco en sangre.

Distribución. Se distribuyen en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales. Se une en 80-90 % a las proteínas plasmáticas fundamentalmente la albúmina.

Metabolismo. Hepático (en el retículo endoplásmico y las mitocondrias). Los principales metabolitos son el ácido salicilúrico; el acilglucurónido y el glucurónido-fenólico (del salicilato correspondiente).

Excreción. Se excretan por el riñón, principalmente como ácido salicilúrico (75 %), ácido salicílico libre (10 %) y otros glucurónidos (15 %). El $t_{½}$ de la aspirina es de aproximadamente 15 min; la de los salicilatos es de 2 a 3 h en bajas dosis y aproximadamente 12 h en altas dosis.

Cuando la aspirina y los salicilatos se utilizan a altas dosis (antiinflamatorias), el aclaramiento de los fármacos se hace casi constante (sigue una cinética de orden cero) porque la fracción de fármaco libre (disponible para el metabolismo y la excreción) aumenta según se van saturando los sitios de unión a proteínas plasmáticas. En esta situación un pequeño aumento de la dosis puede producir un incremento importante en la concentración.

Paracetamol. Absorción. Se absorbe rápida y casi completamente desde el TGI, alcanzando concentraciones máximas entre 30 min y 1 h.

Distribución. Se distribuye ampliamente en casi todos los fluidos del organismo. La unión a proteínas plasmáticas es variable.

Metabolismo. La mayor parte del fármaco (60 %) se conjuga con el ácido glucurónico y en menor cuantía con el ácido sulfúrico y la cisteína. Una pequeña proporción se transforma en el metabolito N-acetilbenzoquinoneimina (mediante hidroxilación por el citocromo P-450). Cuando el fármaco se administra en dosis terapéuticas, este metabolito reacciona con los grupos sulfidrilos del glutatión, pero la ingestión de grandes cantidades de paracetamol (ver más adelante en reacciones adversas) provoca un agotamiento de los almacenes de glutatión y el metabolito reacciona entonces con los grupos sulfidrilos de las proteínas en el hígado y producen necrosis hepática.

Excreción. Se elimina por el riñón. El $t_{½}$ de eliminación cuando se administran dosis terapéuticas es de 2 h.

Reacciones adversas. Tracto gastrointestinal. Son las reacciones más frecuentes asociadas al tratamiento con este tipo de medicamento. Los síntomas incluyen: dolor epigástrico, náuseas, vómitos, dispepsia, flatulencia y cólicos abdominales. Pueden producir úlcera péptica y sangramiento gastrointestinal que en ocasiones se acompaña de anemia por la pérdida de sangre. La ulceración y el sangramiento son el resultado de la inhibición de la síntesis de Pg E2 que aumenta la motilidad intestinal, inhibe la secreción de ácido clorhídrico y promueve la citoprotección de la mucosa. Todos los AINEs excepto los derivados del paraaminofenol (paracetamol), tienen tendencia a producir trastornos gastrointestinales que van desde la acidez ligera hasta la úlcera del estómago o duodeno.

Riñón. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas los AINEs pueden producir retención de sodio y agua, hiperkalemia e HTA. También pueden producir nefritis, síndrome nefrótico y necrosis papilar (las prostaglandinas juegan un papel importante en diversos procesos a nivel renal como la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, la regulación de la liberación de renina y el balance de sodio y agua).

Cuando existe hipovolemia la afectación renal es más severa.

Reacciones de hipersensibilidad. Pueden provocar rinitis, urticaria, sibilancias, y edema angioneurótico. Generalmente la hipersensibilidad es cruzada (los pacientes que son hipersensibles a un tipo de AINE generalmente son hipersensibles a otros).

Sistema hemolinfopoyético. Pueden prolongar el tiempo de sangramiento por inhibición de la agregación plaquetaria.

Sistema nervioso. Cefalea, mareos, obnubilación, confusión mental, *tinnitus*, vértigo, trastornos visuales y auditivo (en dosis elevadas los pacientes tratados con aspirina pueden experimentar lo que se ha denominado *salicilismo* cuya sintomatología consiste en *tinnitus*, disminución de la audición y vértigo que es reversible con la disminución de la dosis).

Toxicidad por sobredosis. No es infrecuente la intoxicación accidental o con fines suicidas por aspirina. Esta ocurre cuando se ingieren dosis que exceden los 150-175 mg/kg. Para su tratamiento se recomienda: realizar un lavado gástrico, mantener elevado el volumen de orina y tratar las alteraciones del equilibrio ácido-base. Si se presenta la hipertermia, puede ser tratada con baños de alcohol o hielo. Pueden utilizarse infusiones de bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina y aumentar la eliminación de salicilatos.

La reacción adversa más importante del paracetamol es la necrosis hepática con insuficiencia hepática después de una sobredosis. Su ingestión en dosis entre 150 y 250 mg/kg puede producir hepatotoxicidad. Los síntomas (náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal) no reflejan en ocasiones la gravedad de la intoxicación. Estos síntomas generalmente aparecen durante las primeras 24 h y pueden prolongarse hasta una semana o más. Las evidencias de daño hepático (elevación de las aminotransferasas plasmáticas, de la bilirrubina y la prolongación del tiempo de protrombina) aparecen entre 2 y 4 días de la ingestión de la dosis tóxica. El tratamiento (que debe comenzar lo antes posible) consiste en realizar un lavado gástrico y la administración de N-acetilcisteína. La solución de N-acetilcisteína se diluye con agua o *refresco* hasta obtener una solución a 5 % que debe beberse antes de 1 h después de haberse preparado. Se administra una dosis de carga de 140 mg/kg y se continúa con una dosis de 70 mg/kg cada 4 h (17 dosis). Se recomienda utilizar el antídoto antes de las 36 h de haber ingerido el fármaco (los mejores resultados se obtienen cuando se administra antes de las 10 h de haber ingerido el tóxico). También se ha reportado insuficiencia renal sin insuficiencia hepática después de una sobredosis. No existe evidencia de que se produzca daño hepático cuando se utiliza regularmente este fármaco en dosis terapéuticas. Sin embargo, se ha reportado toxicidad hepática cuando se consume regularmente en dosis terapéuticas y concomitantemente se abusa del alcohol. Raramente puede producir *rash* (eritematoso o urticariano) y discrasias sanguíneas.

Otras. Se ha encontrado una asociación entre el uso de aspirina en niños con infecciones virales y la aparición del síndrome de Reye que tiene una elevada mortalidad y se caracteriza por encefalopatía, insuficiencia renal aguda e infiltración grasa del hígado.

Interacciones. Cuando se administran junto con diuréticos se inhiben los efectos natriurético e hipotensor de estos (posiblemente por inhibición de prostaglandinas renales). La hiperkalemia y la insuficiencia renal pueden presentarse cuando se utilizan con diuréticos ahorradores de potasio.

Disminuyen la excreción de metotrexate (cuando se utilizan los AINEs dentro de un período de hasta 10 días antes del metotrexate), posibilitando la toxicidad de este fármaco.

Potencia el efecto de los anticoagulantes (efecto antiagregante plaquetario, desplazan a la warfarina de la unión a proteínas plasmáticas).

Aumentan el riesgo de toxicidad por litio.

Usos terapéuticos. En el tratamiento del dolor ligero (a menudo pueden obtenerse sin receta); suelen combinarse con opioides y adyuvantes de la analgesia en el tratamiento del dolor por cáncer. Como antipiréticos y antiinflamatorios. Son de extraordinaria utilidad como antiagregantes plaquetarios (bajas dosis de aspirina prolongan el tiempo de sangramiento por inhibición de la agregación plaquetaria; esta acción es irreversible y se extiende aproximadamente una semana hasta la formación de nuevas plaquetas).

Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Surgieron como producto de la búsqueda de fármacos que inhibieran de manera selectiva la COX-2 (que se induce selectivamente en el sitio de inflamación) y se evitan así las principales reacciones adversas de los AINEs tradicionales por inhibición de la COX-1 (constitutiva en estómago, plaquetas y riñón).

El celecoxib contiene un grupo sulfuro reactivo en su estructura química y está contraindicado en alérgicos a las sulfonamidas.

La presencia de factores de riesgo pudiera servir de guía respecto a la prescripción de AINE tradicionales o de inhibidores selectivos de la COX-2. Los factores de riesgo son:

1. Edad > 60-65 años.
2. Antecedentes de úlcera péptica.
3. Antecedentes de sangramiento gastrointestinal.
4. Uso de corticoesteroides orales.
5. Terapéutica anticoagulante.
6. Consumo alcohol/tabaco.

0-1 Factores de riesgo -Prescripción de AINE tradicionales.

2 o más factores de riesgo -Prescripción de inhibidores selectivos de la COX-2.

El perfil de los AINEs más utilizados se muestra en la tabla 4.4.

Dosis. Ver tabla 4.5.

Tabla 4.4. Perfil de los antiinflamatorios no esteroideos más utilizados

Mayor poder analgésico	Dipirona, ibuprofen, ketoprofen y ketorolaco
Mayor rapidez analgésica	Ibuprofen, dipirona, paracetamol, naproxeno y diclofenaco
Mayor poder antiinflamatorio	Indometacina, diclofenaco, piroxicam y naproxeno
Mayor seguridad	Paracetamol, metamizol, ibuprofeno, nimesulida y meloxicam

Tabla 4.5. Dosis de los antiinflamatorios no esteroideos más utilizados

Aspirina	500 - 600 mg por vía oral para tratar la fiebre y dolores ligeros (si es necesario puede repe tirse la dosis cada 4 o 6 h), después de haber ingerido alimentos *
Paracetamol	0,5 - 1 g por vía oral a intervalos de 4 a 6 h
Dipirona (metamizol)	575-600 mg cada 6 u 8 h por vía oral. Puede utilizarse 1g cada 6 u 8 h por vía rectal o 2 g cada 6-8 h por vía parenteral
Ibuprofeno	400-800 mg cada 8 h o 600 mg cada 6 h por vía oral
Indometacina	25 mg cada 8 o 12 h por vía oral hasta alcanzar 75-100 mg/día
Diclofenaco	50-75 mg cada 6 h por vía oral 50-75 mg cada 12 h por vía intramuscular o intravenosa* *
Naproxeno	250-500 mg cada 12 h por vía oral
Piroxicam	20 mg en una sola dosis diaria por vía oral
Celecoxib	100 mg cada 12 h por vía oral para las mismas indicaciones que el rofecoxib

* Los efectos antiinflamatorios se obtienen cuando se utilizan en dosis elevadas (3,6 a 4 g).

* * Se han fabricado combinaciones en dosis fijas para la vía oral consistentes en 50 mg de diclofenac y 200 g de misoprostol (un análogo de la prostaglandina E1) tratando de mantener la eficacia antiinflamatoria reduciendo las reacciones indeseables gastrointestinales (gastritis y úlcera péptica). También se fabrica una solución oftálmica para tratar la inflamación en el posoperatorio de la cirugía de cataratas.

Analgésicos opioides

Historia

Los antiguos sumerios conocían los efectos psicológicos del opio.

Siglo III a.n.e. Teofrasto escribe acerca de las propiedades del jugo de la amapola (*Papaver somniferum*).

Los médicos árabes conocían bien los usos del opio. Los comerciantes árabes lo introdujeron en el Lejano Oriente, donde se utilizó fundamentalmente en el tratamiento de la disentería.

Siglo XVI. Paracelso repopularizó el uso del opio en Europa.

1806. Sertürner aisló una sustancia pura del opio a la que denominó morfina.

1832. Robiquet aisló la codeína.

1848. Aislamiento de la papaverina por Merck.

En el entorno de la II Guerra Mundial se introdujeron en la práctica médica la meperidina y la metadona, en un intento por utilizar analgésicos potentes que no produjeran adicción, pero estos fármacos demostraron tener acciones analgésicas y adictivas similares a la morfina.

A comienzos de la década de los años 50 se introdujo la nalorfina para antagonizar los efectos de la morfina.

1977. Martin y Sloan plantean la existencia de diferentes receptores para los opioides.

1994. Clonación del receptor para péptidos opiodes nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ).

2000. Se adoptan términos MOP, DOP y KOP para indicar los receptores de péptidos μ (mu), κ (kappa) y δ (delta). También se recomienda el término NOP para el receptor N/OFQ.

Poco después se aislaron 3 tipos de opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas). Los distintos tipos de receptores opioides se han clonado a partir de ácido desoxirribonucleico (ADN) humano y se ha determinado su secuencia de aminoácidos.

Definición de términos

Opiáceos. Fármacos que se producen a partir del opio y que incluyen a la morfina, la codeína y productos semisintéticos derivados de ellos y de la tebaína (otro derivado del opio).

Opioide. Todos los agonistas y antagonistas con acciones similares a la morfina, así como los péptidos opioides sintéticos y a los que se producen en el organismo.

Receptores para opioides

Los opioides se unen a receptores estereoespecíficos con una alta afinidad por estos en el SNC y el SNP (sustancia gris periacueductal, sistema límbico,

tálamo, hipotálamo, bulbo y sustancia gelatinosa de la médula espinal). Los receptores fueron denominados receptores mu (μ), receptores kappa (κ), y receptores delta (δ). Años atrás se señaló la existencia de un cuarto tipo de receptor, el receptor sigma (σ), pero en la actualidad no se reconoce como tal porque se unen a él fundamentalmente fármacos psicotomiméticos no opioides como la fenciclidina (y los opioides que se unen a él de forma apreciable (pentazocina) tienen propiedades psicotomiméticas). Su estimulación se asocia con la producción de disforia, efectos psicotomiméticos y estimulación respiratoria.

Los receptores para opioides están acoplados a proteínas G. Producto de la interacción de los opioides con sus receptores a nivel neuronal producen:

1. Cierre del canal de calcio operado por voltaje que disminuye la liberación de neurotransmisores (acetilcolina, noradrenalina, glutamato, serotonina y sustancia P).
2. Hiperpolarización y por lo tanto inhibición de neuronas possinapticas por apertura de los canales de K^+.

Existen péptidos analgésicos endógenos que se unen a los receptores opioides. Esos péptidos se distribuyen ampliamente en el sistema nervioso y se dividen en 3 grupos:

1. Encefalinas (leu-encefalina y met-encefalina). Son pentapéptidos que difieren solo de un aminoácido.
2. Dinorfinas. Son formas extendidas de las encefalinas. Se unen de forma más potente a los receptores y tienen acción analgésica más potente.
3. Endorfinas (β endorfinas). Esos péptidos derivan de precursores como la pro-opiomelanocortina, proencefalina y prodinorfina. Pueden actuar como neurotransmisores o como neurohormonas de larga duración.

Los opioides que se unen fuertemente a los receptores (que se encuentran fundamentalmente en regiones supraespinales) producen:

1. Analgesia.
2. Euforia.
3. Depresión respiratoria.
4. Dependencia física.

Los receptores localizados dentro de la médula espinal median la analgesia espinal.

Los receptores pueden influenciar en la conducta afectiva, pero su papel en la producción de analgesia es motivo de controversia.

Los tres tipos de receptores se encuentran en altas concentraciones en las astas dorsales de la médula espinal (en neuronas que transmiten la sensación dolorosa) y en las aferencias primarias que transmiten la sensación dolorosa hacia ellas. Los agonistas opioides inhiben la liberación de neurotransmisores excitatorios en las aferencias primarias e inhiben la transmisión dolorosa desde las neuronas situadas en las astas dorsales de la médula espinal. Por tal motivo, los opioides ejercen un potente efecto analgésico sobre la médula espinal (en la analgesia regional se minimiza la depresión respiratoria, la sedación y las náuseas y vómitos que pudieran ocurrir por acciones a nivel supraespinal tras la administración sistémica de estas sustancias). Como los opioides se administran por vía sistémica en la mayoría de los casos, las acciones a nivel espinal y supraespinal tienden a incrementar el efecto analgésico total. En regiones supraespinales existen diferentes combinaciones de receptores para opioides que están implicados en la transmisión y modulación del dolor. Son en particular importantes los sitios de unión de los opioides en las vías descendentes moduladoras del dolor (a nivel de la médula ventral rostral, el locus ceruleus y la sustancia gris periacueductal del cerebro medio). En estos sitios los opioides inhiben neuronas que emiten prolongaciones hacia la médula espinal y activan neuronas que inhiben la transmisión del dolor.

Los fármacos opioides administrados por vía sistémica actúan sobre circuitos que contienen péptidos opioides endógenos y estimulan su liberación. Por tal motivo, parte de su actividad está dada por la liberación de estas sustancias. También, un fármaco opioide (agonista) puede actuar primariamente sobre el receptor y secundariamente provocar la liberación de opioides endógenos que actúan sobre receptores κ y δ. Por eso, una sustancia selectiva para un receptor puede iniciar una secuencia de eventos que involucran a múltiples sinapsis y neurotransmisores.

Clasificación de los opioides

Los opioides pueden clasificarse en:

1. Agonistas totales: como su nombre lo indica son fármacos con alta eficacia (morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, metadona, levorfanol y fentanil). Estos opioides no tienen un tope respecto a su potencia analgésica y no antagoniza los efectos de otros opioides que pertenecen al mismo grupo.
2. Agonistas parciales y agonistas-antagonistas mixtos: los agonistas parciales tienen una actividad intrínseca relativamente baja sobre el receptor

opioide en comparación con los agonistas totales y tienen un límite con relación a su potencia analgésica. Pueden producir efectos agonistas, pero pueden ser desplazados de sus sitios de acción por los agonistas totales, y por esta causa disminuir sus efectos biológicos (los agonistas parciales pueden actuar como agonistas o antagonistas y dependen de las circunstancias de utilización) (buprenorfina).

Como existen diferentes subtipos de receptores para los opioides, es posible que algunos opioides (pentazocina, butorfanol, dezocina y nalbufina) ejerzan un efecto agonista sobre un subtipo de receptor y una acción agonista parcial o antagonista sobre otro subtipo (bloquean o no tienen actividad sobre el receptor μ mientras que simultáneamente activan el receptor *kappa*). Por este motivo a estos compuestos se les denominan agonistas-antagonistas o agonistas-antagonistas mixtos. Poseen también un tope o límite en su potencia analgésica.

3. Misceláneos: el tramadol es un analgésico sintético que tiene una acción agonista débil sobre el receptor (y algunas acciones inhibitorias sobre la recaptación de noradrenalina y serotonina en el SNC). Su mecanismo de acción pudiera ser independiente de sus efectos sobre el receptor opioide, debido a que es parcialmente antagonizado por la naloxona.
4. Antagonistas: se unen al receptor y no producen ninguna de las acciones atribuidas a los agonistas (naloxona).

Morfina

Es el principal alcaloide del opio y el patrón contra el que se comparan los demás analgésicos opioides.

Acciones farmacológicas. Posee una acción analgésica potente (no poseen un efecto *techo* para la analgesia según se incrementa la dosis, se incrementa el efecto analgésico), producen además somnolencia y cambios en el estado de ánimo. Deprime la respiración por disminución de la respuesta del centro respiratorio al CO_2. Tras su administración hay una disminución o abolición del reflejo tusígeno. La morfina produce constricción pupilar por efectos centrales sobre el núcleo óculomotor. Provoca liberación de histamina. Disminuye la motilidad intestinal porque disminuye la actividad propulsiva del intestino delgado y del intestino grueso. Aumenta el tono y la presión en el tracto biliar. Pueden producirse náuseas y vómitos porque el fármaco estimula la zona quimorreceptora de disparo emético bulbar. Pueden ocurrir además alteraciones en el sistema endocrino y en el SNC.

Produce un alivio marcado de la disnea en el edema agudo del pulmón probablemente por disminución de la percepción de la falta de aire, reducción de la ansiedad del enfermo y reducción de la precarga (disminuye el tono venoso) y la poscarga (disminuye la resistencia periférica).

Mecanismo de acción analgésica. Se produce por unión del fármaco a receptores μ y δ (ver lo explicado en párrafos anteriores).

Farmacocinética. Absorción. La morfina cuando se administra por v.o. se absorbe entre 1,5 y 2 h; por vía subcutánea (s.c.) o i.m. entre 30 y 60 min. Por vía rectal la absorción es adecuada lo que ofrece la posibilidad de administrar supositorios de morfina. Penetra en la médula espinal después de la administración epidural o intratecal (permite obtener una analgesia profunda que puede durar 12 o 24 h con pequeñas cantidades de morfina. Los opioides más liposolubles como el fentanil se absorben también por vía transdérmica (parches transdérmicos) y transmucosa (trociscos).

Tras su absorción ocurre un importante efecto del primer paso (la biodisponibilidad de las formulaciones orales de morfina es aproximadamente 25 %), por eso para producir un efecto analgésico equivalente, las dosis orales deben ser mayores que las parenterales.

Distribución. Se distribuye rápido hacia hígado, pulmones, riñones y bazo. Atraviesa la barrera hematoencefálica y pequeñas cantidades penetran en el SNC (la codeína y la metadona que son más liposolubles atraviesan la barrera hematoencefálica en mayor proporción.

Metabolismo. Ocurre en el hígado mediante la conjugación con el ácido glucurónico. Su principal metabolito es el glucurónido-6-morfina que posee acciones farmacológicas indistinguibles de la morfina y que juega un papel muy importante en los efectos analgésicos de la morfina tras su administración crónica.

Excreción. Se elimina por el riñón fundamentalmente como glucurónido-3-morfina. Muy poca cantidad se elimina por las heces (debido a la circulación enterohepática de la morfina y sus glucurónidos). Su $t_{½}$ de eliminación es de 2 h.

Reacciones adversas. Existe una gran variación interindividual con relación a las reacciones adversas inducidas por opioides, por eso el médico debe monitorearlas y tratar profilácticamente algunas que son inevitables.

La constipación y la sedación son las reacciones adversas más frecuentes con el uso crónico. La constipación tiende a empeorar con el tiempo. Cuando es ligera se trata incrementando el consumo de fibra dietética, con el empleo además de un laxante suave. La constipación severa aparece como consecuencia de la inhibición de la peristalsis por los opioides. Puede administrarse en estos casos bisacodilo o un agente hiperosmótico como el sorbitol. La sedación es un fenómeno transitorio que aparece cuando se incrementan de manera importante las dosis del fármaco, sin embargo, con frecuencia se desarrolla tolerancia a este efecto. Para enfrentar esta reacción adversa puede disminuirse la dosis e incrementar la frecuencia de administración (se mantiene la dosis total y se disminuyen las concentraciones máximas en sangre) o administrar estimulantes del SNC como metilfenidato (5 a 10 mg/v.o.) o dextroanfetamina (2,5 a 7,5 mg 2 veces/ día por v.o.).

La depresión respiratoria es una de las reacciones adversas más serias de la morfina. El efecto depresor respiratorio comienza aproximadamente a los 7 min de la inyección i.v., a los 30 min de la inyección i.m. y a los 90 min de la s.c. Independientemente de la vía de administración puede durar 4 o 5 h.

Puede producir náuseas y vómitos. Por aumento del tono y la presión del tracto biliar puede inducir un cólico biliar.

Su uso durante el parto puede suprimir las contracciones uterinas y producir depresión respiratoria en el neonato. No se recomienda su administración durante el trabajo de parto y el parto de un niño prematuro. Tampoco debe administrarse a recién nacidos.

El envenenamiento agudo por opioides se caracteriza por coma, pupilas puntiformes y depresión respiratoria. Su tratamiento consiste en el soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular y la administración de naloxona (0,1 o 0,4 mg por vía i.v. repitiendo la dosis según sea necesario. Hay que tener en cuenta la brevedad de su acción '1 o 2 h' porque el paciente se recupera dramáticamente de los efectos de los opioides a los pocos minutos y puede caer en coma de nuevo 1 o 2 h después cuando la acción de la naloxona haya cesado).

Pueden producir dependencia física y síndrome *de retirada* (por supresión del fármaco) tras el uso continuado de este tipo de medicamentos. La dependencia física es la consecuencia de la tolerancia que se produce (por reajuste de mecanismos homeostáticos) en respuesta al uso repetido. Una persona en estado de adaptación o dependencia física al fármaco requiere su administración continuada para mantener un funcionamiento normal del organismo. Cuando la administración del fármaco cesa de manera brusca surge un desbalance en diversos sistemas del organismo y estos deben pasar por un proceso de reajuste y alcanzar un nuevo equilibrio sin el fármaco. La aparición del síndrome *de retirada* cuando cesa abruptamente la administración del medicamento, es la única evidencia que existe de la dependencia física.

La tolerancia, la dependencia física y el síndrome de retirada son fenómenos biológicos. Son la consecuencia natural del uso de ciertos fármacos y no implican adicción o abuso de drogas. Los enfermos que son tratados de forma continuada con opioides en las dosis correctas pueden presentar tolerancia, dependencia física y síndrome *de retirada* si la administración del fármaco se interrumpe bruscamente. Son consecuencias inevitables del uso crónico y no implican necesariamente adicción. La adicción es un término utilizado para designar a personas que comienzan a utilizar los fármacos en dosis excesivas y sin control facultativo (con frecuencia acuden a diversos facultativos y cuerpos de guardia para obtener medicación adicional). En ocasiones el médico provoca un sufrimiento innecesario en sus pacientes con dolor porque limita la dosis de opioide por temor de que sus pacientes se conviertan en adictos.

Interacciones. Cuando se administra un fármaco con propiedades agonista-antagonista a un paciente que es tratado con un agonista total puede precipitarse un síndrome de retirada.

La administración concurrente de opioides y drogas psicotrópicas producen un efecto sedante aditivo, por lo que debe evitarse la administración de alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC durante el tratamiento con opioides.

Los fármacos anticolinérgicos administrados simultáneamente con morfina y otros opiáceos pueden intensificar la constipación y la retención urinaria.

Contraindicaciones. En individuos hipersensibles a los opioides, en pacientes con trauma craneal y/o hipertensión endocraneana (la depresión respiratoria que produce el fármaco provoca retención de CO_2 y comoconsecuencia de esto vasodilatación, lo que eleva la presión intracraneal (PIC) y puede provocar graves daños en la función cerebral, en individuos con trastorno de la función hepática o renal y después de cirugía de vías biliares o anastomosis quirúrgica del TGI.

Usos terapéuticos. Alivia el dolor moderado-severo. En el preoperatorio para disminuir la ansiedad del paciente, ayudar la inducción anestésica y disminuir la dosis del anestésico durante la cirugía. Fármaco de

elección para el tratamiento del dolor en el infarto del miocardio, el edema agudo del pulmón y la disnea en la insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo.

En el tratamiento sintomático de la diarrea (en la actualidad se utilizan fundamentalmente compuestos sintéticos como el difenoxilato y la loperamida) (si la diarrea es infecciosa, el uso del opioide no debe sustituir al tratamiento antimicrobiano).

En el tratamiento de la tos (recientemente el uso de analgésicos opioides ha disminuido debido fundamentalmente a que han aparecido en el mercado compuestos sintéticos que no tienen propiedades analgésicas ni adictivas (dextrometorfan).

Dosis. Las dosis de los opioides utilizados con mayor frecuencia se observan en la tabla 4.6.

En Cuba se fabrica una combinación en dosis fija que contiene amitriptilina 10 mg, fosfato de codeína 20 mg, clorhidrato de dextropropoxifeno 20 mg y dipirona 500 mg (amicodex), para el tratamiento de dolores intensos (sobre todo el producido por neoplasias avanzadas). Su posología (adultos solamente) es una tableta cada 8 h. Si fuera necesario, 1 tableta cada 6 h sin llegar a exceder la dosis de 1 tableta/4 h por más de una semana.

Fármacos adyuvantes de la analgesia

A este grupo de fármacos pertenecen los corticoesteroides ansiolíticos, algunos anticonvulsivantes, ATC, neurolépticos, hidroxicina, calcitonina y bifosfonatos. Se utilizan para:

1. Aumentar el efecto analgésico de los opioides.
2. Producir analgesia en algunos tipos específicos de dolor.
3. Tratar síntomas que incrementan el dolor.

Corticosteroides. Se utilizan con propósitos diversos. Por sus efectos (estimulan el apetito y elevan el estado de ánimo) que pueden ser beneficiosos en la caquexia y la anorexia que se presentan en enfermedades terminales. También son útiles en el tratamiento del aumento de la PIC y en la compresión de la médula espinal producida por tumores (en ambos casos reduce el edema asociado a estos procesos).

La dexametasona se ha utilizado fundamentalmente para tratar el dolor asociado con metástasis cerebrales y compresión epidural de la médula espinal. No debe suprimirse de inmediato cuando se utiliza en pacientes que están recibiendo radioterapia o quimioterapia por metástasis cerebrales. La prednisona se ha utilizado en las mismas indicaciones que la dexametasona.

Ansiolíticos. Se utiliza el diazepam cuando existen trastornos del sueño o cuando el dolor está asociado a un espasmo muscular.

Anticonvulsivantes. La fenitoína, la carbamazepina y el valproato se utilizan en el tratamiento del dolor neuropático sobre todo cuando el dolor es del tipo quemante o lacerante. A menudo la toxicidad de estos fármacos se correlaciona con altas concentraciones en sangre, por lo que se recomienda monitorizar sus niveles sanguíneos de manera sistemática.

El tratamiento con carbamazepina y valproato debe comenzar por dosis bajas e incrementarse gradualmente. La fenitoína debe utilizarse desde el principio en las dosis usuales de mantenimiento (300 mg/día por v.o.) cuando se decide no utilizar una dosis de carga.

Tabla 4.6. Dosis de los opioides de uso más frecuente

Morfina *	30-60 mg por vía oral cada 4 h; 10 mg por vía subcutánea o intramuscular cada 4 h
Meperidina **	300 mg cada 3 o 4 h por vía oral; 75 mg cada 3 o 4 h por vía subcutánea o intramuscular
Codeína ***	200 mg/vía oral cada 4 h; 130 mg/vía intramuscular cada 4 h
Dextropropoxifeno ****	65 mg/vía oral cada 4 h
Tramadol	50-100 mg 4 veces/día por vía oral

* Se ha utilizado por vía intratecal o epidural en determinadas situaciones. Cuando se va a pasar a un paciente de la vía parenteral a la oral, existe una amplia variabilidad en el efecto del primer paso, por lo que la dosis debe ser titulada según las necesidades del paciente.

** Cuando se prevé un tratamiento continuado con opioides (como en el cáncer) debe evitarse el uso de la meperidina, debido a que dosis repetidas pueden conducir a la acumulación de su metabolito la normeperidina, que es un irritante para el SNC y puede causar ansiedad, desorientación, temblores, alucinaciones, psicosis y convulsiones. Debe utilizarse con precaución cuando existe algún grado de insuficiencia renal debido a la posibilidad de acumulación de su metabolito tóxico tras la administración repetida.

*** Se fabrican combinaciones en dosis fijas con AINEs, con la finalidad de producir un efecto analgésico aditivo.

**** Dosis para tratar el dolor moderado, no equivalente a una dosis estándar de morfina.

Antidepresivos tricíclicos. Son útiles en el tratamiento del dolor por cáncer, especialmente el dolor neuropático y en los trastornos del sueño que con frecuencia complican la presencia de dolor y la depresión. Su efectividad se debe a que poseen propiedades analgésicas, potencian la analgesia producida por los opioides y elevan el estado de ánimo. El fármaco de elección es la amitriptilina (es el que se ha utilizado y reportado más extensamente). El efecto analgésico comienza 1 o 2 semanas después del inicio del tratamiento y alcanza su máximo a las 4 o 6 semanas. Tomando en consideración los efectos sedantes del fármaco y para evitar una caída (especialmente en ancianos) a causa de la hipotensión ortostática, se comienza el tratamiento con dosis bajas a la hora de acostarse y se incrementa la dosis cada 2 o 4 días hasta obtener los efectos deseados.

Neurolépticos. Estos fármacos también se han utilizado como adyuvantes de la analgesia, en especial la metotrimeprazina (levomepromacina), una fenotiazina con propiedades analgésicas. Se ha señalado que la analgesia producida por una dosis i.m. de 15 mg de este medicamento es equivalente a la de 10 mg de morfina. Es de utilidad en personas que han hecho tolerancia a los opioides o en las que el efecto analgésico (de los opioides) está limitado por las reacciones adversas (fundamentalmente la constipación). Posee además efectos antieméticos y ansiolíticos. La clorpromacina es utilizada en pacientes que presentan tenesmo rectal o vesical.

Hidroxicina. Tiene propiedades sedantes, analgésicas, antihistamínicas y antieméticas. Es además un ansiolítico ligero, utilizándose en pacientes ansiosos con dolor.

Bifosfonatos y calcitonina. Los bifosfonatos (etidronato y pamidronato) son análogos del pirofosfato (reducen la formación y disolución de cristales de hidroxiapatita). La calcitonina *per se* restaura los niveles de calcio a la normalidad. Ambos inhiben la resorción ósea inducida por osteoclastos, responsable del dolor óseo severo que aparece como una complicación de las metástasis óseas. La actividad osteoclástica inducida por el tumor también puede dar lugar a osteoporosis, hipercalcemia, microfracturas o fracturas patológicas.

Estos fármacos son efectivos en algunos pacientes con metástasis óseas dolorosas y en otros no.

Dosis. Los rangos de dosis de los adyuvantes de la analgesia se reflejan en la tabla 4.7.

Tabla 4.7. Dosificación de los adyuvantes de la analgesia

Dexametasona	4-6 mg por vía oral o intravenosa cada 6 h. En ocasiones se han alcanzado los 96 mg/día
Prednisona	40-100 mg/día durante varios días. Después se reduce gradualmente la dosis hasta los 30-40 mg/día.
Diazepam	2,5-15 mg/día por vía oral divididos en 3 dosis
Carbamazepina	200-1 200 mg/día por vía oral
Fenitoína	300 mg/día por vía oral o administrar primero una dosis de carga de 500 mg cada 6 h por vía oral (dos dosis) y después 300 mg/día.
Valproato	750-2250 mg/día por vía oral
Amitriptilina	10-25 mg a la hora de acostarse. Incrementar la dosis cada 2-4 días hasta obtener los efectos deseados (se han utilizado hasta 150 mg o más)
Metotrimeprazina (levomepromacina)	12,5-50 mg cada 4 u 8 h por vía oral, 12,5- 25 mg cada 6 u 8 h mg por vía intramuscular
Clorpromacina	10-25 mg cada 4 u 8 horas por vía oral
Hidroxicina	25-100 mg/día por vía oral
Etidronato	7,5 mg/kg en 250-500 mL de solución salina en infusión intravenosa durante varias horas durante 3 días consecutivos
Pamidronato	60-90 mg en 500-750 mL de solución salina en infusión intravenosa durante 4 a 24 h
Calcitonina *	4 U/kg/día por vía subcutánea o intramuscular

* La calcitonina también se absorbe a través de la mucosa nasal lo que ha ampliado sus indicaciones en la prevención y/o tratamiento de la osteoroposis en mujeres con riesgo, especialmente las que la terapéutica de reemplazo con estrógenos está contraindicada.

Dolor por cáncer

Hasta 90 % de los pacientes que presentan dolor por cáncer y aproximadamente 75 % de los pacientes con cáncer en estadio terminal pueden aliviarse con un método diseñado por la OMS.

El enfoque de este método se basa en el concepto de una analgesia escalonada que comprende 3 etapas (Fig. 4.6).

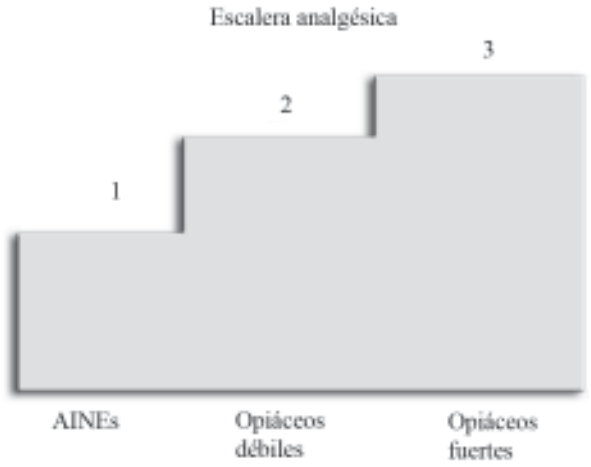


Fig. 4.6. Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud.

Primera etapa. Se basa en el uso del paracetamol, aspirina u otro AINE para el dolor ligero o moderado. Los adyuvantes de la analgesia pueden ser utilizados en cualquier etapa. Incrementan la eficacia analgésica, tratan síntomas concurrentes que exacerban el dolor y suministran una analgesia independiente para tipos específicos de dolor.

Segunda etapa. Cuando el dolor persiste o se incrementa debe añadirse al AINE (no sustituirlo) un opioide como codeína o hidrocodona. Generalmente se utilizan combinaciones en dosis fijas con paracetamol o aspirina, debido a que esta combinación produce una analgesia aditiva. Cuando la dosis del opioide necesite incrementarse, debe abandonarse la combinación en dosis fija y pasarse a la tercera etapa.

Tercera etapa. Aquí se utilizan por separado las formulaciones del opioide y del AINE con la finalidad de no exceder las dosis máximas recomendadas para el paracetamol o el AINE. El dolor que es persistente o de intensidad moderada a severa debe tratarse con un opioide de mayor potencia (morfina, metadona y fentanil) o incrementar la dosis del opioide que se está empleando.

Los medicamentos para el dolor persistente producido por cáncer deben administrarse de acuerdo con un horario estricto, utilizando dosis adicionales según se necesite (un esquema de dosificación a intervalos regulares mantiene un nivel constante de fármaco en sangre y ayuda a prevenir el dolor recurrente).

Un paciente con dolor moderado a severo por cáncer debe ser tratado según lo estipulado en la segunda o tercera etapa (aunque sea tratado por primera vez).

Osteoartritis

La osteoartritis es un trastorno articular muy común sobre todo en la tercera edad (se estima que 80 % de la población mayor de 65 años presenta evidencias radiográficas de esta enfermedad y que aproximadamente 60 % presenta síntomas) que evoluciona con alteración del cartílago hialino, pérdida del cartílago articular e hipertrofia del hueso con producción de osteofitos.

La osteoartritis puede ser primaria (idiopática) o secundaria a alguna causa conocida (trastornos articulares congénitos; defectos genéticos; infecciones; trastornos metabólicos, endocrinos y neuropáticos; enfermedades que alteran la estructura y la función del cartílago hialino (artritis reumatoide, gota y condrocalcinosis) y traumas.

La enfermedad de aparición gradual, afecta una o varias articulaciones. El síntoma que más temprano se manifiesta es el dolor, que se incrementa con el ejercicio y se alivia con el reposo. Los pacientes presentan además rigidez matinal que dura entre 15 y 30 min y va disminuyendo progresivamente con los movimientos. Según la enfermedad progresa, la amplitud de movimiento de la articulación disminuye, hay dolor a la palpación, crepitación y aumento de volumen de la articulación.

El diagnóstico se realiza mediante el cuadro clínico y en los casos asintomáticos mediante una radiografía de la articulación.

El tratamiento incluye técnicas de rehabilitación para prevenir la disfunción y la discapacidad; educación del paciente y tratamiento medicamentoso.

A pesar de que la osteoartritis es una enfermedad degenerativa, algunas investigaciones han demostrado que la inflamación está presente y se ha sugerido que el beneficio principal de los AINEs radica en la analgesia que producen (bajas dosis [analgésicas] de ibuprofeno y dosis elevadas [antiinflamatorias] de este medicamento han producido un efecto similar). Para aliviar el dolor se ha utilizado el paracetamol (se señala que es más seguro). En enfermos con dolor refractario o con signos severos de inflamación pueden utilizarse la aspirina u otros AINEs. Se han utilizado

inhibidores de la COX-2 (celecoxib) para controlar la inflamación y disminuir el dolor con pocas reacciones adversas en el TGI. Los relajantes musculares a bajas dosis pueden producir un alivio temporal cuando el dolor es provocado en parte por contractura de músculos relacionados con la articulación afectada.

Los corticoesteroides orales no se prescriben usualmente en esta enfermedad. Sin embargo, los corticoesteroides de deposito (por vía intraarticular) son útiles cuando existe inflamación y derrame articular. Se utilizan de forma intermitente y tan espaciadamente como sea posible.

Dolor en los niños

Tradicionalmente el dolor en niños ha recibido poca atención en la práctica médica. Era una creencia bastante generalizada de que los niños toleraban bien el dolor, y por lo tanto, raramente necesitaban medicación analgésica.

En la década de los 80 del siglo XX, se realizaron diversos estudios comparando el tratamiento del dolor entre niños y adultos. En todos ellos los resultados fueron similares. La submedicación estuvo presente en el tratamiento del dolor posoperatorio, en unidades de cuidado intensivo, unidades de quemados y en unidades de tratamiento de cáncer en niños.

Las causas de la submedicación radican fundamentalmente en:

1. Información escasa sobre el tema: independientemente de la naturaleza compleja del dolor, especialistas de diferentes ramas de la pediatría tratan el dolor en niños pero poseen por lo general información limitada (que se publican en revistas especializadas de poca circulación o poco leídas). Otros factores que han incidido son las limitaciones desde el punto de vista ético para realizar investigaciones en niños, la relativa dificultad para evaluar el dolor en niños menores de 8 años y el poco interés de los laboratorios farmacéuticos para costear investigaciones sobre tratamiento del dolor en niños (que representa un bajo nivel de ventas comparadas con las de los adultos).
2. Persistencia de mitos referentes al dolor en niños y su tratamiento: se creía que la inmadurez del sistema nervioso en los niños los incapacitaban para percibir y experimentar el dolor, de la misma manera que los adultos (en realidad lo que existe es una ausencia de comunicación directa del dolor en vez de ausencia de dolor).
3. Actitudes socioculturales, religiosas y médicas:
   a) Socioculturales: creencias populares acerca de que el dolor contribuye a la formación del carácter, la personalidad y la habilidad para competir.
   b) Religiosas: algunos grupos religiosos creen que experimentar el dolor es purificador.
   c) Médicas: algunos especialistas tienden a atribuir el dolor a procedimientos médicos que dependen de otros especialistas.

   Otra cuestión a tener en cuenta es la de la medicación analgésica. No todos los fármacos son adecuados para utilizarlos en pediatría (por sus características farmacológicas o por su potencial toxicidad). Además, la dosificación de los medicamentos analgésicos no se rige en el niño por las pautas habituales del adulto, sino que el ajuste de dosis se realiza en función de factores individuales como la edad, el peso o la superficie corporal.

   Al igual que en los adultos, en el tratamiento del dolor en los niños se utilizan:
   - AINEs.
   - Opioides.
   - Adyuvantes de la analgesia.

Antiinflamatorios no esteroideos. Medicamentos más utilizados para tratar el dolor en pediatría por ser muy eficaces y seguros. Se han utilizado en dolores musculares óseos y articulares, artritis reumatoide, fiebre reumática, dolor dental, dolor lumbar, dolor menstrual, cefaleas y fiebre.

Las protaglandinas juegan un papel importante en el mantenimiento del *ductus* arterioso permeable. Debido a esto, se emplea la indometacina para producir el cierre del ductus arterioso permeable en recién nacidos y prematuros.

Las vías de administración y dosis. En la tabla 4.8 se muestran las vías de administración y dosis de los AINE utilizados con más frecuencia en pediatría.

Opioides. Se utilizan para producir analgesia en el dolor severo (codeína, morfina, metadona y dextropropoxifeno), como antitusivos (codeína y morfina) y como anestésicos generales i.v. (fentanil y alfentanil).

La tabla 4.9 indica las dosis y vías de administración de los opioides de uso frecuente en pediatría.

Tabla 4.8. Dosis de algunos de los antiinflamatorios no esteroideos más utilizados en los niños

Paracetamol	10-15 mg/kg/ 4 h (oral) 15-20 mg/kg/ 4 h (rectal)
Aspirina [1]	10-15 mg/kg/ 4 h (oral) 15-20 mg/kg/ 4 h (rectal)
Ibuprofen	10-15 mg/kg/ 8 h (oral)
Trisalicilato de magnesio-colina	25 mg/kg/8 h (oral)
Naproxeno	5 mg/kg/ 8 h (oral)
Dipirona/metamizol[2]	20 mg/kg/ 6 h (oral y rectal.) 5-12,5 mg/kg/ 6 h (intravenosa e intramuscular)
Diclofenac [3]	2-3 mg/kg/24 h (oral, divididos en 3 dosis) 2-3 mg/kg/24 h (intramuscular e intravenosa, divididos en 2 dosis)

[1] No administrar a pacientes con déficit de G6PD. No administrar a pacientes menores de 16 años con virosis, especialmente varicela o influenza por riesgo a desarrollar síndrome de Reye. No utilizar en pacientes deshidratados. Interacción con anticoagulantes orales.

[2] Se ha reportado que en algunas ocasiones su uso ha producido agranulocitosis.

[3] Aumento temporal de transaminasa en 15 % de los pacientes. Administrar lejos de las comidas. No administrar a niños menores de 1 año.

Tabla 4.9. Dosis empleadas en los niños de algunos opioides más utilizados para el tratamiento del dolor

Morfina * †	0,3-04 (0,5) mg/kg/dosis (vía oral/ 4 h) [1] 0,1-0,2 mg/kg/dosis (intravenosa intermitente, c/8 h) 0,1-0,2 mg/kg (dosis carga, intravenosa continua) 10-40 µg/kg./h (dosis mantenimiento, baja) 70-150 µg/kg./h (dosis mantenimiento, alta)
Codeína	0,5-1 mg/kg/dosis (oral/ 4-6 h) [2]
Metadona	0,2-0,4 mg/kg/dosis (oral/ 6-8 h)
Dextropropoxifeno	1-2,5 mg/kg/dosis (oral/ 6-8 h)

* La vía i.m. no se recomienda. † En neonatos y lactantes el aclaramiento es menor que en niños y adultos y por lo tanto, aumenta el $t_{½}$. Esto determina que en este grupo las dosis sean menores: vía i.v. intermitente 20-75 µg/kg. Vía i.v. continua: dosis de carga: 20-75 µg/kg. Dosis de mantenimiento: baja 5-15 µg/kg; alta 20-50 µg/kg/h.

[1]De elección en el tratamiento crónico.

[2]No administrar a menores de 2 años.

Adyuvantes de la analgesia. Son fármacos que cuentan con un aval importante para su uso.

Sus indicaciones son similares en pacientes adultos y pediátricos.

En la tabla 4.10 se observan las dosis y vías de administración de estos fármacos.

Tabla 4.10. Dosis de los fármacos adyuvantes de la analgesia más utilizados en pediatría

Corticosteroides	
	Prednisona 0,8-2-3 mg/kg/día/vía oral dividida en 4 dosis
	Dexametasona 0,03-0,2 mg/kg/día, vía oral e intravenosa divididos en 2 o 3 dosis
	Betametasona 0,03-0,2 mg/kg/día, vía oral e intravenosa divididos en 2 o 3 dosis
Anticonvulsivantes	
	Fenitoína 4-8 mg/kg/día, vía oral dividida en 2 o 3 dosis
	Carbamacepina 10-30 mg/kg/día/vía oral dividida en 3 o 4 dosis
	Valproato 15 *- 60 mg/kg/día /vía oral dividida en 3 dosis
Ansiolíticos	
	Clonazepam 0,01-0,05 (máximo 0,2) mg/kg/día/vía oral dividida en 2 o 3 dosis
	Diazepam 0,1-0,5 mg/kg/dosis/vía oral/6-8-12-24 h según respuesta del paciente
	0,1-0,3 mg/kg/dosis/ vía intravenosa/8-12 h (administrarlos en 3 min)
	Loracepam 0,05 mg/kg/dosis/vía oral/ 8 h
	0,02- 0,15 mg/kg/dosis/vía intravenosa/ 6-8 h (administrarlos en 2 min.)
Antidepresivos tricíclicos	
	Amitriptilina 0,1 mg/kg (dosis única al acostarse) **
	Antihistamínicos
	Difenhidramina 0,5-1 mg/kg/vía intravenosa/6 h
	Hidroxicina 2 mg/kg/día/vía oral dividida en 4 dosis

* Dosis inicial.

** La dosis puede incrementarse hasta 0,5-2 mg/kg.

Bibliografía

Ahmad, S.R., C. Kortepeter, A. Brinker, M. Chen and J. Beitz (2002): "Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib". Drug Saf; 25(7): 537-44.

Amat, J. (1998): "Fisiopatología de la fiebre". Pediatría Rural; 28:262; 215-219.

Barden, J., J. E. Edwards, H.J. McQuay and R.A. Moore (2003): "Single dose oral celecoxib for postoperative pain (Cochrane

Review)". En The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software.

Beeson, J.M. (1999): "The neurobiology of pain". Lancet;353:1610-5.

Bookmark URL:/ das/book/view/524/1680,html/top 10/31/00.

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP (2003): Formulario Nacional de Medicamentos La Habana. Editorial Ciencias Médicas.

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, 553p.

Ceraso, O L. (1997): Dolomín. Monografía de producto. Buenos Aires. 1997. pp 4.

Cesaro, O.L. (1998): "Diagnóstico y tratamiento del dolor". Curso de Educación a Distancia. Módulo No. 6. Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. pp 44-62.

Garner, S., D. Fidan, R. Frankish, M. Judd, T. Towheed, G. Wells and P. Tugwell (2003): "Rofecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review)". En The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software.

Green, G.A. (2001): "Understanding NSAIDs: From Aspirin to COX-2". Clin. Cornerstone;3 (5):50-59.

Jackson, L. y J.D. Morrow. (2003): "Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios y fármacos antigotosos". En Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Gilman, eds. (2001): Goodman Gilman: En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 10ma. ed., pp. 697-742.

Gutstein, H.B. y H. Akil (2003): "Analgésicos opioides". En Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Gilman, eds. (2001): Goodman Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica (traducido del inglés). Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, México DF. 10ma. Ed. (2003) pp. 577-628.

Mamdanim, M., P.A. Rochon, D.N. Juurlink, A. Kopp, G.M. Anderson, G. Naglie, P.C. Austin and A. Laupacis A. (2002): "Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs". BMJ ;325:624.

Management of Cancer Pain Guidelines" (1994): Number 9. AHCPR Publication No. 94-0592: March 1994.

Miceli, M.B. (2001): "Dolor en pediatría". Separata Pediátrica. Buenos Aires, pp. 11-32.

Moran, E.M. (2002): "Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidan anti-inflammatory drugs and cancer risks". J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol; 21(2):193-201.

"Opioid Analgesic Agents". En MD Consult L.L.C. http:// www.md consult.com Nadal

Schumacher, M.A., A.I. Basbrun and W.L. (2007): "Way: Opioid analgesics antianginoso". En Basis clinical pharmacology. Editorial Mc Graw-Hill-Lange, 10ma. ed., pp. 497-517.

Singh-Ranger, G. and K. Mokbel (2002): "Current Concepts of COX inhibition in breast cancer". J.Clin. Pharm. Ther; 27(5):321-7.

Víctor, M. y A.H. Romper (2004): "Dolor". En Adam y Víctor: Principios de neurología. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, México DF, 7ma. ed., pp. 127-147.

Wagner, W., P. Khanna and D.E. Furst (2007): "Nonsteroidal antinflamatory drugs no opiod analgesics drugs used in gout". En Katzung, B.G.: Basis clinical pharmacology. Editorial Mc Graw-Hill-Lange, 10ma. ed., pp. 576-603.

Whelton, A., W.B. White, J.A. Puma, J.G. Fort et al (2002): "Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis." Am J Cardiol; 90(9): 959-63.

"World Health Organization Org (1990): Tech. Rep.Serv.; 804:1-75.



Capítulo 5

Cefaleas primarias. Migraña

María del C. Martínez Torres

Introducción

La cefalea, cefalalgia o dolor de cabeza es uno de los síntomas más comunes y por consiguiente un motivo de consulta médica muy frecuente en cualquier latitud. En algunos individuos la cefalea aparece con frecuencia, pero de forma irregular, es de corta duración y puede aliviarse con analgésicos de venta libre; por ejemplo, aspirina y acetaminofén. Esta forma aguda generalmente no es debilitante ni requiere consulta médica, en contraste con la forma crónica recurrente que está asociada con trastornos médicos, neurológicos y psicógenos.

La Sociedad Internacional de Cefalea (SIC) clasifica las cefaleas en 2 categorías principales: primarias y secundarias (Cuadro 5.1). Las cefaleas primarias incluyen padecimientos como migraña, cefalea en racimo y cefalea tipo tensión. Las secundarias están relacionadas con diversas causas orgánicas en las cuales el dolor de cabeza es solo un síntoma, consecuencia de un proceso anatomopatológico claro e identificable. Más de 300 trastornos orgánicos pueden producir cefaleas secundarias; sin embargo, más de 90 % de los dolores de cabeza que alcanzan importancia clínica se deben a una o más de las cefaleas primarias.

La migraña, objetivo fundamental de este capítulo, comprende un número cada vez mayor de formas de presentación, que van desde ataques periódicos característicos hasta una variedad que persiste a diario (migraña transformada) (Cuadro 5.2). Se considera que afecta de 10 a 15 % de las personas y constituye una enfermedad incapacitante y de manejo terapéutico difícil, que va más allá del simple uso de analgésicos para aliviar el dolor.

Cuadro 5.1. Clasificación de las cefaleas

Categorías principales
Cefaleas primarias (cefaleas benignas)
Migraña (con o sin aura)
Cefalea tipo tensión (episódica o crónica)
Cefalea en racimo
Cefalea postraumática
Cefalea de rebote*
Cefaleas secundarias (cefalea como síntoma de enfermedad orgánica)
Asociadas con trastornos vasculares
Aneurisma sacular no roto
Hemorragia subaracnoidea
Trombosis cerebral
Hipertensión arterial aguda
Otras
No asociadas con trastornos vasculares
Infecciones (meningoencefalitis y sinusitis)
Tumores
Afecciones del ojo (neuritis óptica aguda y glaucoma agudo)
Afecciones de nariz, oído y artrosis cervical
Otras

* Ciclo de cefalea-medicamento que se relaciona con el uso frecuente y excesivo de medicamentos sintomáticos como analgésicos y derivados ergóticos. Se caracteriza por una cefalea bilateral y difusa que aparece todos los días o casi todos los días, generalmente al despertar y se agrava con la actividad física y mental moderadas; además los medicamentos alternativos o preventivos no son capaces de controlar la cefalea hasta que no se suspende el compuesto responsable de esta.

Cuadro 5.2. Tipos de migrañas

Migraña con aura
Migraña sin aura
Migraña con aura prolongada
Migraña menstrual
Migraña complicada:
Hemipléjica
Oftalmopléjica
Basilar
Migraña transformada*

* Forma progresiva de la enfermedad, que por razones aún inciertas, evoluciona de cefalea intermitente a cefalea persistente casi diaria.

Migraña

Historia

Síntomas similares a los de la migraña se han reportado en la literatura por más de 2 000 años y se han desarrollado teorías para explicar sus manifestaciones. Hipócrates (400 a.C.), basado en sus propios ataques, fue el primero en describir los síntomas visuales que acompañan a la migraña y que preceden al fuerte dolor de cabeza.

En el siglo XVII, Tomas Willis realiza importantes descubrimientos neuroanatómicos y relaciona los síntomas de la migraña con trastornos vasculares (vasospasmo); además describió la influencia de diferentes factores en el desarrollo de la enfermedad (dieta, cambios de estación, de presión atmosférica y aspectos hereditarios). Más tarde, en el siglo XIX, Edward Liveing atribuye la migraña a una descarga neuronal y la compara con la epilepsia.

Durante los últimos 20 años ha existido un fuerte debate sobre el origen vascular o neurógeno de las cefaleas primarias. Estudios funcionales y moleculares sugieren la incorporación de ambos elementos en una hipótesis integrada sobre la fisiopatología de la migraña y de la cefalea en racimo.

Concepto. Epidemiología

La migraña es generalmente un proceso de evolución episódica con fases asintomáticas entre las crisis, en el cual la cefalea es el componente predominante y se acompaña de manifestaciones neurológicas, no neurológicas y fenómenos prodrómicos (Cuadro 5.3). Puede presentarse a cualquier edad, pero generalmente comienza entre los 10 y 40 años con remisión parcial o total después de los 50 años. Se plantea que más de 50 % de los pacientes tienen antecedentes familiares de migraña y que su distribución por géneros es casi igual en la niñez; sin embargo, en la adultez las mujeres están más afectadas que los hombres en una proporción de alrededor de 3:1, quizás debido a la influencia agravante de los estrógenos (Cuadro 5.4).

Fisiopatología

La causa de la migraña es desconocida y aunque siguen sin precisarse sus bases fisiopatológicas, se han propuesto diversas hipótesis. Hasta los años 80 ha estado vigente la teoría vascular que sostenía que en sus inicios se producía una vasocontricción, responsable de los fenómenos del aura, seguida de una vasodilatación, responsable del dolor. Más tarde se puso en evidencia que también existían fenómenos a nivel cortical, claramente demostrables para el aura. La descripción del sistema trigémino vascular ha permitido unificar las teorías neurógena y vascular; en la actualidad se piensa que la migraña es el fruto de una compleja interacción entre la circulación craneal y el cerebro, en la cual juega un papel crítico la 5 HT. Se ha demostrado un incremento sustancial en la excreción urinaria del principal metabolito de este neurotransmisor y una caída en sus concentraciones plasmáticas, quizás debido a la depleción de 5 HT en las plaquetas. Además, se conoce la capacidad de diversos fármacos que actúan sobre el sistema serotoninérgico para aliviar o provocar los síntomas de la migraña.

La característica biológica fundamental de los pacientes migrañosos es la mayor excitabilidad de las

Cuadro 5.3. Síntomas acompañantes de la migraña y cefalea en racimo

Alteración mental y cognoscitiva (irritabilidad, depresión y falta de memoria)
Trastornos visuales (visión borrosa, escotomas y hemianopsia)
Fenómenos neurológicos locales (hemiparesia, ataxia, afasia y diplopía)
Náuseas, vómitos y diarreas
Sensibilidad a la luz o al sonido
Alteraciones del sueño
Alteraciones de la conducta (cefalea en racimo)
Lagrimeo y rinorrea (cefalea en racimo)
Otros

Cuadro 5.4. Factores desencadenantes o agravantes

Alteraciones hormonales (valorar relación con el ciclo menstrual)
Fenómenos emocionales
Alteraciones del sueño
Cambios de clima
Alimentos y bebidas (chocolate, queso, café, vino, etc.)
Tabaquismo
Fármacos (indometacina, nitratos, etc.)
Otros

neuronas corticales, lo que facilita la despolarización neuronal ante estímulos mínimos. De este modo, cuando los sujetos predispuestos genéticamente son expuestos a determinados factores desencadenantes (privación de sueño, estrés, luces brillantes, alimentos, etc.) aparecen ondas de despolarización transitoria en la corteza cerebral seguidas por una fase de hiperpolarización. Estas ondas recorren el cerebro y provocan a su paso una disfunción neuronal acompañada de disminución del metabolismo y del flujo sanguíneo regional (onda de depresión neuronal en diseminación). Desde el punto de vista clínico, este fenómeno coincide con las manifestaciones del aura, lo que indica que es el sustrato fisiopatológico de esta fase de la migraña (Fig.5.1).

Durante la depresión neuronal en diseminación se activan neuronas triptaminérgicas y noradrenérgicas en el tallo cerebral (núcleos del rafe y *locus coeruleus*), hay hiperactividad de ambos sistemas de neurotransmisión central, con liberación de diversos mediadores celulares y algogénicos que inducen una reacción inflamatoria perivascular. Como consecuencia, se estimulan neuronas del sistema trigémino vascular con liberación de compuestos proinflamatorios, en particular péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neurocinina A, óxido nítrico y sustancia P, que refuerzan la respuesta inflamatoria (inflamación neurogénica). A su vez, las terminaciones sensitivas trigeminales detectan estos cambios y la información se transmite a la corteza cerebral donde es procesada e interpretada como dolor (cefalea característica) (Fig. 5.2).

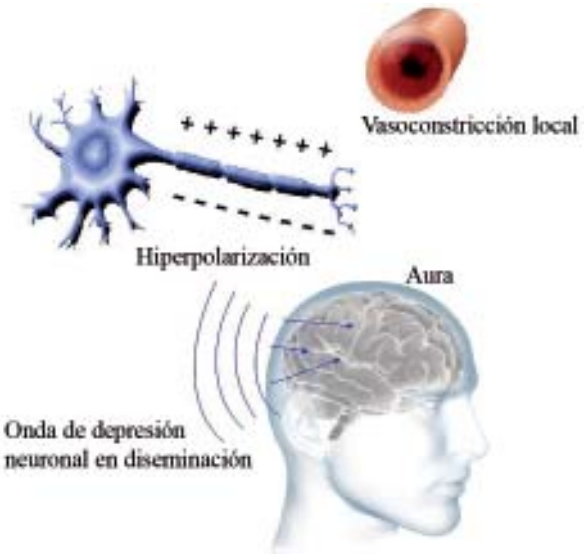


Fig. 5.1. Origen del aura. Los síntomas neurológicos que aparecen durante el aura guardan relación con la hiperpolarización de neuronas corticales, conocida como onda de depresión neuronal de Leao, que se origina a nivel occipital y se propaga a una velocidad de 2 a 3 mm/min en sentido anterior. Unido a esto ocurren cambios del metabolismo y del flujo sanguíneo local que duran entre 4 y 6 h.

Enfoque terapéutico

La amplia variedad de formas en que puede presentarse la migraña hace que el médico deba tener en cuenta los siguientes principios para un tratamiento efectivo:

1. Determinar la intensidad del cuidado que se requiere según la gravedad (intensidad del ataque, frecuencia y manifestaciones acompañantes).
2. Establecer si emplea farmacoterapia, tratamiento no farmacológico o una combinación de ambos.
3. Decidir si el tratamiento es abortivo (sintomático) o profiláctico.
4. Elegir el nivel de atención (primaria o secundaria).

Tratamiento no farmacológico

Las medidas que pueden tener algún valor en la profilaxis de la migraña incluyen:

1. Atención al estrés.
2. Suprimir el tabaquismo
3. Mantener igual rutina cada día.
4. Evitar alimentos y actividades que puedan provocar cefalea.
5. El tratamiento de otros padecimientos concomitantes.

Se dispone de pocos recursos para revertir un ataque agudo de migraña sin medicamentos, algunas acciones que pueden llevarse a cabo comprenden:

1. Aplicación de hielo.
2. Refugiarse en un ambiente frío, tranquilo y oscuro.
3. Practicar técnicas de relajación e inducción de sueño.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la migraña debe ser individualizado teniendo en cuenta los principios planteados, así como las características del fármaco o los fármacos que se seleccionen (efectos adversos potenciales, contraindicaciones, interacciones, etc.). Puede elegirse un tratamiento abortivo, uno preventivo o ambos, siguiendo un esquema escalonado (Cuadro 5.5 y Fig. 5.3).

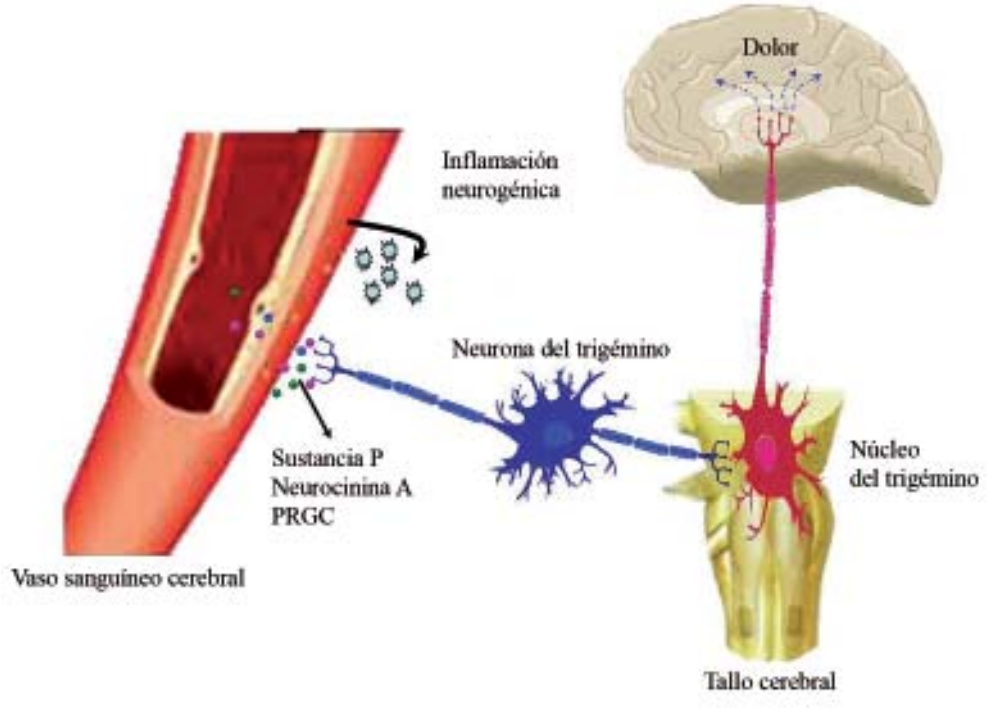


Fig. 5.2. Participación del sistema trigémino vascular en la fisiopatología de la migraña. El sistema trigémino vascular es una red neuronal compuesta por terminaciones nerviosas procedentes del ganglio del trigémino que se distribuyen en las meninges y en la pared de los grandes vasos intracraneanos. Cuando estas estructuras nerviosas son estimuladas se liberan diversos compuestos proinflamatorios que refuerzan la inflamación perivascular neurogénica. A su vez, las terminaciones sensitivas trigeminales detectan estos cambios y la información pasa a través del núcleo del trigémino y asciende por el tracto trigémino talámico hasta la corteza cerebral donde es procesada e interpretada como dolor.

Fármacos empleados en el tratamiento abortivo de la migraña. Sintomático

Derivados ergóticos o alcaloides del cornezuelo del centeno. La ergotina es el extracto del cornezuelo, un hongo parásito venenoso, que crece sobre diversas gramíneas, de las cuales la más sensible es el centeno. A pesar de que en la literatura existen reportes de su efecto tóxico desde hace más de 2 000 años, y de ser la primera sustancia empleada por los médicos como estimulante del útero (desde 1582), no fue hasta principios del siglo XX que se logró el aislamiento e identificación química de los compuestos derivados del cornezuelo, así como el estudio detallado de su actividad biológica.

Cuadro 5.5. Criterios de tratamiento abortivo o profiláctico en la migraña

Tratamiento abortivo
Debe emplearse cuando:
Los ataques agudos son poco frecuentes (menos de 2 ataques al mes)
El tratamiento sintomático es eficaz y no hay contraindicaciones
Tratamiento profiláctico
Debe emplearse de modo individualizado cuando:
Los ataques de migraña aparecen con una frecuencia superior a 3 crisis al mes
Los ataques son de intensidad grave con limitación importante de la calidad de vida
El tratamiento sintomático es ineficaz o está contraindicado
Aura incapacitante o el paciente no tolera psicológicamente los ataques

En 1906 Bauger y otros aislaron por primera vez un preparado cristalino farmacológicamente activo, esta sustancia se denominó ergotoxina y hoy se sabe que es una mezcla de 4 alcaloides. En 1920, Stoll obtuvo el primer alcaloide puro, la ergotamina y en 1932 Moir descubre la ergonovina.

Se han preparado diversos derivados semisintéticos de estos alcaloides, varios de ellos de interés terapéutico: dihidroergotamina, metilergonovina, metisergida, bromocriptina, etc.

Acciones farmacológicas. Las acciones farmacológicas de los derivados ergóticos son va-

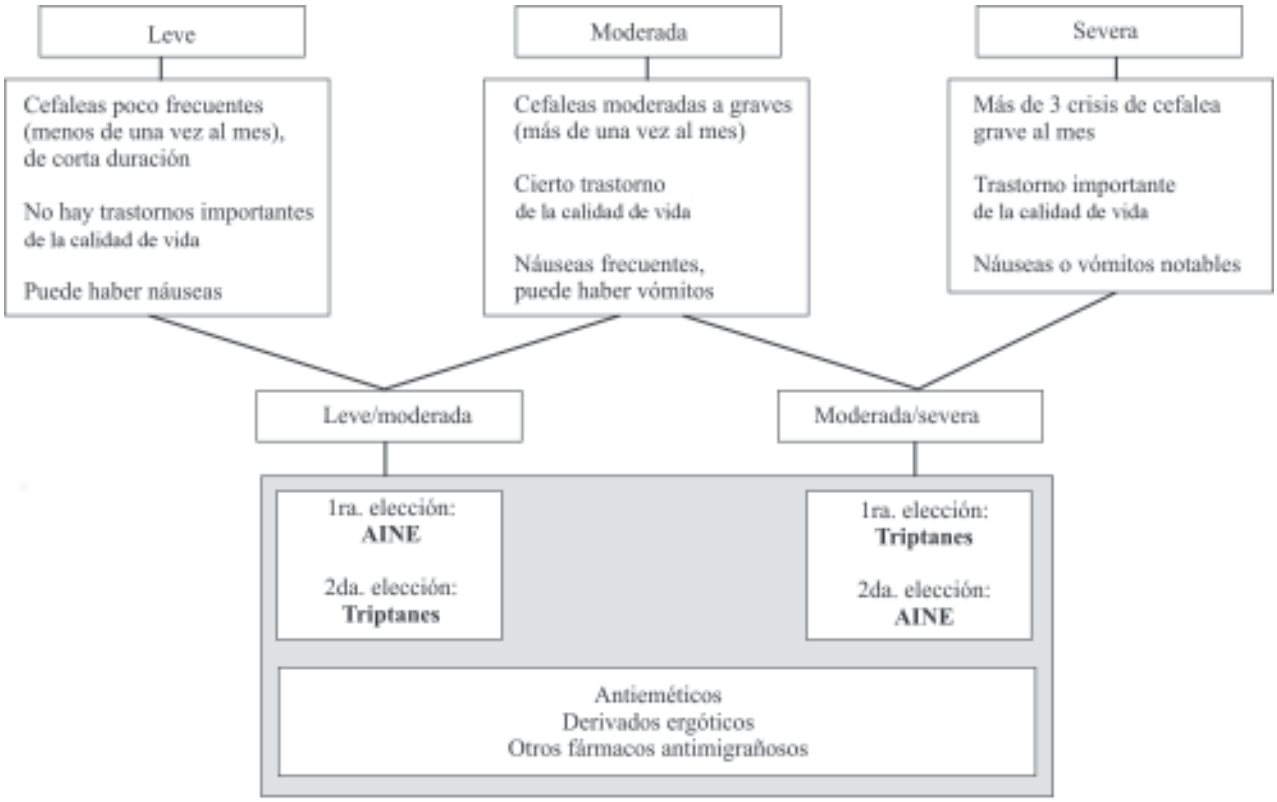


Fig. 5.3. Criterio escalonado para la farmacoterapia de la migraña.

riadas y complejas, incluso pueden ser antagónicas. Son fármacos no selectivos que interactúan con un gran número de receptores (5-HT_1, 5-HT_2, D_2, α_1 y α_2). Estos alcaloides producen vasocontricción arterial y venosa, así como bloqueo de la inflamación neurógena en la duramadre, acción que no parece secundaria a la contricción vascular, ya que potentes vasoconstrictores como la fenilefrina no la bloquean.

Mecanismo de acción. No se ha descrito un mecanismo satisfactorio para explicar la acción de estos fármacos; los datos disponibles sitúan como sus blancos moleculares a los receptores 5 HT_{1B}, 5 HT_{1D} o ambas clases. Una de las hipótesis más aceptadas se refiere a la observación de que los receptores 5 $HT_{1B/1D}$ funcionan como autorreceptores; es decir, receptores presinápticos que inhiben la liberación de 5 HT desde las terminaciones nerviosas; es probable entonces que los agonistas 5 HT_1 bloqueen la descarga de neurotransmisores proinflamatorios en el espacio perivascular. Se ha demostrado que la ergotamina, la dihidroergotamina y el sumatriptán bloquean el desarrollo de extravasación plasmática de origen neurógeno en la duramadre. Otra hipótesis está relacionada con la capacidad de estos fármacos para contraer las anastomosis arteriovenosas intracraneales.

Farmacocinética. La ergotamina tiene una baja biodisponibilidad por v.o. debido a su pobre absorción y a un intenso efecto del primer paso. La biodisponibilidad por vía sublingual es también deficiente a diferencia de la obtenida por vía rectal con la que se logran concentraciones 20 veces mayores que por v.o. Aunque la administración concurrente con cafeína mejora la velocidad y el grado de absorción de la ergotamina, su biodisponibilidad, a pesar de aumentar, sigue siendo baja. Su vida media plasmática es de 2 h, pero la vasocontricción que genera persiste durante 24 h o más. La dihidroergotamina tiene una absorción más incompleta y se elimina con mayor rapidez, al parecer por su depuración hepática rápida.

Efectos indeseables. El tratamiento con ergotamina se acompaña, con frecuencia, de náuseas y vómitos provocados por estimulación de centros eméticos del SNC, y de debilidad en las piernas. Otros efectos indeseables son dolores musculares en las extremidades, adormecimiento y hormigueo en los dedos de manos y pies, opresión y dolor precordial, taquicardia o bradicardia.

Con el uso de estos fármacos existe un riesgo elevado de desarrollar tolerancia, dependencia, cefalea crónica diaria y cefalea *de rebote*. A pesar de esto cuando se prescribe ergotamina en dosis adecuadas y ausencia de contraindicaciones, se considera un fármaco seguro y útil.

Interacciones. Como ya se señaló, su asociación con cafeína aumenta el grado y la velocidad de absorción. El sumatriptán y los betabloqueadores pueden potenciar los efectos adversos vasculares.

Uso en el tratamiento de la migraña. Los derivados ergóticos se han reemplazado por los agonistas 5-HT_1 (triptanes) en el tratamiento abortivo del ataque de migraña, debido a que incrementan las náuseas y los vómitos que aparecen durante las crisis y por su baja biodisponibilidad cuando se administran por v.o. Sin embargo, algunos autores los consideran fármacos útiles, fundamentalmente la ergotamina por v.r. y la dihidroergotamina por vía i.v. Su uso debe restringirse a los pacientes con crisis de migraña generalmente de intensidad moderada a grave, pero poco frecuentes (menos de una por semana); sobre todo en aquellos pacientes que los han utilizado durante años con buena respuesta subjetiva.

Precauciones y contraindicaciones. Estos alcaloides no deben tomarse dentro de las 24 h que siguen a la administración de sumatriptán (efectos farmacológicos aditivos). Están contraindicados en el niño, en las mujeres embarazadas y en los pacientes con enfermedad vascular periférica, cardiopatía coronaria, HTA, fallo hepático o renal, hipertiroidismo y sepsis. No se recomienda su uso en caso de migraña complicada.

Presentaciones, vías de administración y dosis. Existen diversos preparados de los alcaloides del cornezuelo, muchos de ellos son mezclas con cafeína, derivados de barbitúricos o ambos. Estos fármacos deben tomarse en las primeras etapas de la crisis, las dosis varían en dependencia del preparado y de la vía de administración (Tabla 5.1). En el caso de la ergotamina no debe excederse de los 10 mg a la semana por el peligro de vasocontricción prolongada.

Agonistas de los receptores 5-HT_1

Triptanes

El sumatriptán, fármaco prototipo de este grupo, está relacionado estructuralmente con la serotonina y fue sintetizado en 1984 como consecuencia de múltiples investigaciones tratando de encontrar sustancias más selectivas que los derivados ergóticos. Su descubrimiento y posterior introducción en la clínica (1991) constituyó un avance importante en el tratamiento de la migraña y aportó nuevos elementos sobre la fisiopatología y el manejo terapéutico de esta enfermedad. Otros fármacos relacionados con el sumatriptán se desarrollaron posteriormente, tales como rizatriptán, zolmitriptán, naratriptán, almotriptán, eletriptán y frovatriptán.

Acciones farmacológicas. El sumatriptán es un agonista selectivo de los receptores 5-HT_1 con mayor afinidad por los subtipos 5 HT_{1B}, 5HT_{1D} y 5HT_{1A}. Este fármaco produce vasocontricción del territorio arterial carotídeo, y afecta entre otros vasos, la arteria cerebral media, el árbol arterial meníngeo y la arteria basilar; además, bloquea el desarrollo de inflamación neurogénica en la duramadre (efectos mediados, al parecer, por los receptores 5$HT_{1B/1D}$). Estas acciones son, probablemente, las responsables de su efecto terapéutico fundamental, la mejoría del ataque de migraña.

Mecanismo de acción. Las hipótesis del mecanismo de acción de estos fármacos son similares a las descritas para explicar la acción antimigrañosa de los derivados ergóticos.

Farmacocinética. El sumatriptán se absorbe rápidamente por vía s.c. (biodisponibilidad de 97 %). Su absorción por v.o. es rápida pero irregular (biodisponibilidad 14 %). No atraviesa la barrera hematoencefálica y su concentración plasmática máxima, por vía s.c., se alcanza aproximadamente en 12 min, a diferencia de la v.o. (1 a 3 h). Es metabolizado en el hígado y se excreta inactivo por la orina. La principal diferencia entre los triptanes radica en el t ½), el del sumatriptán y el rizatriptán es de 2 a 3 h y el del zolmitriptán y el naratriptán, 3 y 6 h respectivamente.

Tabla 5.1. Dosis de los derivados ergóticos empleados en el tratamiento abortivo (sintomático)

Derivados ergóticos **Nombre del fármaco**	**Dosis (mg)**	**Administración diaria estándar**
Tartrato de ergotamina (vía oral, vía rectal y sublingual)	1-2	Vía oral: 1 a 2 mg al principio, después 1 mg c/30 min hasta 4 repeticiones Máximo 6 tabletas/día; 2 días/semana vía rectal y sublingual: 1 sola repetición, máximo 2 dosis/día; 2 días/semana
Dihidroergotamina	0,5-1	2 a 3 veces/ día, máx 2 a 3 días a la semana en días separados

Efectos indeseables. En general, los efectos adversos que se describen del sumatriptán son escasos, transitorios y están relacionados con la dosis. La mayoría de los pacientes refieren dolor leve, picazón o ardor en el sitio de inyección. Se reporta también mareos, sensación de pesadez o presión en la cabeza y en otras partes del cuerpo, así como dolores musculares y parestesias. Alrededor de 5 % de los pacientes se quejan de opresión torácica y se le han atribuido al sumatriptán algunos casos de infarto agudo del miocardio. Los efectos adversos cardíacos constituyen, sin duda, la mayor preocupación con el uso de estos fármacos. Su empleo en forma de *spray* nasal produce trastornos del gusto, irritación local y náuseas.

Interacciones. No debe utilizarse sumatriptán dentro de las 24 h posteriores al uso de otro triptán o de ergotamina (ver derivados ergóticos).

Los síntomas serotoninérgicos (debilidad, fatiga, hiperreflexia e incoordinación) pueden aparecer en pacientes que toman ISRS y triptanes. Debe mediar un período de aproximadamente 2 semanas entre el uso de IMAO y un triptán.

Uso en el tratamiento de la migraña. El sumatriptán es un fármaco de elección en el tratamiento de la migraña, fundamentalmente en la moderada a severa. Estudios recientes sitúan al sumatriptán por vía s.c. como el tratamiento más efectivo debido a que produce, en un corto período, alivio del dolor en 82 % de los pacientes, a diferencia de otros triptanes y de la dihidroergotamina (54 %), con la desventaja de la corta duración de su acción. Su capacidad para disminuir las náuseas y los vómitos, su eficacia cuando la administración es en etapas tardías de la crisis y la menor inducción de cefalea de rebote son también ventajas con relación a los derivados ergóticos.

Precauciones y contraindicaciones. No debe administrarse sumatriptán por vía i.v. por su capacidad de producir vasospasmo. Está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica y, en general, en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Tampoco debe administrarse en pacientes con enfermedad vascular periférica.

Presentaciones, vías de administración y dosis. Existen diversos preparados de sumatriptán y de otros triptanes. Sus vías de administración y las dosis recomendadas, varían en dependencia del fármaco seleccionado (Tabla 5.2).

Hasta ahora se ha hecho referencia a los derivados ergóticos y los triptanes que son fármacos específicos para el tratamiento del ataque agudo de migraña, pero en la mayoría de los casos también pueden ser necesarios los analgésicos, los antieméticos y los fármacos profilácticos (Tabla 5.3), que son considerados inespecíficos y solo se describen en este capítulo los elementos esenciales relacionados con su uso en la cefalea migrañosa.

Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos

Los analgésicos, solos o en combinación, son fármacos útiles para el tratamiento de la migraña leve a moderada. Diversos estudios demuestran que la aspirina y el ibuprofeno son más efectivos que el acetaminofén y que la combinación de aspirina o acetaminofén con cafeína es más efectiva que la aspirina y el acetaminofén solos. Son eficaces también otros AINE; por ejemplo, indometacina, naproxeno, ketoralac y diclofenaco.

Tabla 5.2. Dosis de los agonistas de los receptores 5-HT_1. Triptanes

Nombre del fármaco	Dosis (mg)	Administración diaria estándar
Sumatriptán (subcutánea) *	6	Puede repetirse la dosis en 1 h, máximo 12 mg/día
Sumatriptán (vía oral)	50-100	Comenzar con 25 a 50 mg, puede repetirse en 2 h, máximo 300 mg/día
Sumatriptán (*spray* nasal)	20	20 mg al inicio, puede repetirse en 2 h; máximo 40 mg/día
Rizatriptán (vía oral)	5-10	1 a 2 dosis al principio, puede repetirse en 2 h; máximo 20 mg/día
Zolmitriptán(vía oral)	2,5-5	1 dosis al principio, puede repetirse en 2 h; máximo 10 mg/día
Naratriptán (vía oral)	2,5	1 dosis al principio, puede repetirse en 2 h, máximo 5 mg/día
Almotriptán(vía oral)	12,5	1 dosis al principio, puede repetirse en 2h; máximo 25 mg/día
Eletriptán (vía oral)	20-40	1 a 2 dosis al principio, puede repetirse en 2 h, máximo 80 mg/día

* La segunda dosis a veces no alivia si no lo logró la primera, pero previene la recurrencia.

Tabla 5.3. Dosis de otros fármacos empleados en el tratamiento abortivo

Nombre del fármaco	Dosis (mg)	Administración diaria estándar
Paracetamol (vía oral y vía rectal)	650	4 a 6 v/día (evitar uso prolongado)
Aspirina (vía oral)	650	2 a 3 v/día (evitar uso prolongado)
Ibuprofeno (vía oral)	400 - 800	2 a 3 v/día (evitar uso prolongado)
Naproxeno (vía oral)	275 - 550	3 a 4 v/día (evitar uso prolongado)
Ketorolac (vía oral)	10	4 v/día (evitar uso prolongado)
Ketorolac (vía intramuscular)	30	3 v/día (evitar uso prolongado)
Antieméticos y procinéticos		
Metoclopramida (vía oral y vía parenteral)	10 - 20	3 v/día máximo 3 días/semana. Salvo en náuseas persistentes
Domperidona (vía oral y vía intramuscular.)	10 - 20	3 v/día
Clorpromacina (vía oral, vía rectal y vía parenteral)	25 - 100	2 a 3 v/día

Recomendaciones para su uso. Son eficaces solo si se administran en los momentos iniciales de las crisis y la asociación con metoclopramida mejora su absorción. Los AINE tienen importantes efectos adversos gastrointestinales, por lo que están contraindicados en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, hemorragia digestiva alta y enfermedad intestinal diverticular o inflamatoria. Para el tratamiento de crisis ocasionales no se recomienda la asociación de protectores gástricos y se debe tener presente el riesgo de nefropatía por abuso de analgésicos. El uso excesivo y frecuente de estos fármacos en altas dosis produce cefalea *de rebote*.

Analgésicos en combinación.Con el objetivo de potenciar el efecto analgésico se han desarrollado diferentes combinaciones. En general cada preparado puede tener una combinación de aspirina o acetaminofén con un vasoconstrictor leve y/o un sedante (acetaminofén + isometepteno + dicloralfenazona), o pueden ser combinaciones de analgésicos con cafeína o con analgésicos opiodes (codeína y propoxifeno).

Antieméticos y procinéticos

Las náuseas y los vómitos son síntomas acompañantes de la migraña que, además de ser molestos para el paciente, dificultan la farmacoterapia por v.o. Estudios realizados revelan que 73 % de los pacientes migrañosos prefieren esta vía de administración, pero otro inconveniente es el hecho de que la absorción gastrointestinal de los fármacos está disminuida durante el ataque de migraña debido a la reducción de la motilidad a este nivel.

La metoclopramida y la domperidona, además de aliviar las náuseas y los vómitos, aceleran el vaciamiento gástrico.

Recomendaciones para su uso. Administrados unos 30 min antes del preparado analgésico, mejora la absorción de este y por tanto su eficacia. La metoclopramida a diferencia de la domperidona atraviesa la barrera hematoencefálica y puede producir discinesias. Las fenotiacinas (prometazina, clorpromacina y proclorperazina) son también útiles en el tratamiento sintómatico del ataque agudo por sus efectos antieméticos y sedantes.

Las dosis recomendadas de estos fármacos en el tratamiento de la migraña se muestran en la tabla 5.3.

Otros fármacos empleados

Analgésicos opioides. La codeína, la meperidina y la metadona se han utilizado en el alivio del ataque agudo, a pesar de carecer de un efecto comprobado en el proceso básico de la migraña. Dado el peligro de adicción de estos fármacos, su uso debe limitarse a aquellos ataques intensos en los que hayan fracasado todas las demás medidas. No se justifica su administración a largo plazo para el tratamiento de la migraña.

Los corticosteroides. Tampoco son de uso frecuente, pero pueden ser útiles en algunos casos resistentes donde otras medidas han fracasado.

La gabapentina. Es otro de los fármacos empleados en casos resistentes, pero su valor real para la cefalea es dudoso y puede causar agitación y otros efectos adversos en el SNC.

En algunos pacientes puede ser necesario un tratamiento profiláctico. Ninguno de los compuestos empleados (Tabla 5.4) ha resultado eficaz en más de

60 a 70 % de los migrañosos, pero antes de considerarlos ineficaces deben valorarse por lo menos durante 6 a 12 semanas; si muestran eficacia se continúa su uso por un período de 6 meses. De existir remisión la medicación se puede suspender, y si reaparecen las crisis con igual frecuencia y gravedad, se inicia otro período de prueba.

Fármacos empleados en el tratamiento profiláctico

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Estos fármacos se han utilizado satisfactoriamente en el tratamiento de la migraña. Los betabloqueadores que no poseen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), se consideran más efectivos que los que la poseen.

El propranolol es el agente de elección en la profilaxis de la migraña, estudios clínicos han demostrado que de 50 a 70 % de los pacientes obtienen algún beneficio, especialmente aquellos con enfermedades concomitantes como la HTA, la angina de pecho y la tirotoxicosis.

El mecanismo de acción de los beta-bloqueadores en la migraña no está claro, al parecer no depende del bloqueo beta-adrenérgico y está más relacionado con su capacidad para modular al sistema serotoninérgico (interacción con receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} y 5-HT_2 e inhibición de la recaptación de 5 HT).

Recomendaciones para su uso. La ausencia de respuesta a uno de ellos no anula la posible eficacia de otros. Los efectos adversos más frecuentes son bradicardia, hipotensión, broncospasmo, parestesias, aumento de peso, pesadillas, astenia, mareos, fatiga, depresión y disminución de la libido. El nadolol y el atenolol tienen menos efectos sobre el SNC. Están contraindicados en asmáticos, pacientes con bloqueos cardíacos y pacientes con enfermedad arterial periférica.

Bloqueadores de los canales de calcio

Se ha planteado que estos fármacos pueden disminuir la frecuencia y gravedad de las crisis de migra-

Tabla 5.4. Dosis recomendadas de los fármacos empleados en el tratamiento profiláctico

Grupo farmacológico	Dosis (mg)	Administración diaria estándar
Betabloqueadores		
Propranolol (vía oral)	40-160	En 2 a 3 tomas/día
Atenolol (vía oral)	50-150	1 v/día
Metoprolol (vía oral)	100-200	2 v/día
Nadolol (vía oral)	20-120	1 v/día
Antidepresivos		
Amitriptilina (vía oral)*	10-50	Se recomienda iniciar con 10 a 15 mg al acostarse, puede incrementarse hasta 50 mg/día; también pueden ser dosis fraccionadas
Bloqueadores de los canales de calcio		
Flunarizina (vía oral)	2,5-5	En una dosis al acostarse
Nicardipino (vía oral)	40-60	En 1 a 3 dosis
Verapamilo (vía oral)	80-240	En 1 a 3 dosis
Antiserotoninérgicos		
Metisergida (vía oral)	2-6	Comenzar con 1 a 2 mg, 2 v/día, la dosis puede incrementarse
Ciproheptadina (vía oral)	8-16	Comenzar con 4 mg, 2 a 3 v/día, la dosis puede incrementarse
Pizotifeno (vía oral)	0,5-1,5	Comenzar con 0,5, 2 a 3 v/día
Antiinflamatorio no esteroideo		
Aspirina (vía oral)	325 - 1 300	2 a 3 v/día
Naproxeno (vía oral)	500 - 1 000	3 v/día

* La dosis al acostarse corrige las alteraciones del sueño.

ña, pero son menos eficaces que los beta-bloqueadores y deben considerarse una alternativa cuando estos han fracasado o están contraindicados, también se han utilizado en el tratamiento agudo.

Estos agentes afectan, en diversos tejidos, mecanismos citoplasmáticos relacionados con el calcio, pero no se conoce si sus efectos en la migraña dependen de alteraciones en la liberación de neurotransmisores o si ellos simplemente reducen la tendencia al espasmo del músculo liso de arterias y arteriolas debido al bloqueo de la participación del calcio en el mecanismo contráctil.

En general, no existen evidencias desde el punto de vista fisiopatológico que fundamenten su uso en la profilaxis de la migraña y su eficacia es dudosa.

Recomendaciones para su uso. Existe un período de latencia hasta conseguir los efectos deseados (2 meses), el principal representante es la flunarizina, con eficacia similar al propranolol. Los efectos adversos incluyen sedación, aumento de peso, depresión, manifestaciones extrapiramidales y constipación (sobre todo con verapamilo).

Contraindicaciones. Embarazo, arritmias, depresión y síndrome parkinsoniano.

Las dosis recomendadas de los antagonistas de los canales de calcio en la profilaxis de la migraña se mostraron en la tabla 5.4. El resto de sus propiedades farmacológicas se describen en el capítulo de cardiopatía isquémica.

Antidepresivos

Su utilidad en el tratamiento de la migraña se ha investigado en las últimas 3 décadas. Se consideran fármacos de eficacia moderada en la profilaxis de este trastorno. Su efecto beneficioso es independiente de las acciones antidepresivas y quizás esté relacionado con propiedades analgésicas.

La amitriptilina, antidepresivo más utilizado en la migraña, es un bloqueador potente del transportador de 5 HT vinculado con la recaptación de este neurotransmisor, y es agonista de los receptores 5 HT_{1B} y 5 HT_2; sin embargo, su mecanismo de acción en esta enfermedad no está totalmente definido.

Recomendaciones para su uso. Están indicados, sobre todo, en pacientes con cefalea tensional asociada, con cefalea crónica diaria (migraña transformada) o con síntomas depresivos acompañantes. Debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada por sus acciones anticolinérgicas. Provoca efectos adversos como sequedad bucal, mareos, visión borrosa, retención urinaria y arritmias cardíacas. En ocasiones sedación y aumento de peso que pueden afectar el cumplimiento del tratamiento, están contraindicados en cardiopatías, enfermedad prostática y glaucoma.

Las dosis recomendadas de los antidepresivos utilizados en la profilaxis de la migraña se mostraron en la tabla 5.4.

Antagonistas serotoninérgicos

La metisergida es un derivado del LSD estrechamente relacionada con los alcaloides ergóticos, fue el primero de los agentes utilizados en el tratamiento profiláctico con eficacia demostrada y continúa siendo uno de los más efectivos (eficaz en 60 a 80 % de los pacientes), pero sus efectos adversos limitan su uso; se recomienda principalmente cuando fallan otros tratamientos o en la cefalea en racimo.

Su efectividad está relacionada con el bloqueo de los efectos inflamatorios y vasoconstrictores de la serotonina. La metisergida presenta una afinidad variable por receptores serotoninérgicos (mayor afinidad por los 5-HT_1 y 5HT_2), noradrenérgicos y dopaminérgicos.

Se consideran también útiles para la profilaxis la ciproheptadina y el pizotifeno. Estos fármacos poseen actividades antiserotoninérgica, antihistamínica H_1 y anticolinérgica y son bastantes seguros.

Recomendaciones para su uso. La metirsergida a pesar de su eficacia se emplea poco por sus efectos adversos potenciales que, aunque no son muy frecuentes en las dosis recomendadas y por cortos períodos, pueden ser muy graves; por ejemplo, fibrosis retroperitoneal, pleural, pericárdica o de las válvulas cardíacas. Por esta razón, se aconseja su uso durante menos de 3 meses y nunca por más de 6 meses. Otros efectos adversos. Incluyen anorexia, náuseas, insomnio, calambres musculares, ganancia de eso y edemas maleolares.

No deben ser administrados durante el embarazo y en pacientes con afecciones como: úlcera péptica, enfermedad vascular coronaria o periférica, arteriosclerosis, hipertensión severa, enfermedad pulmonar, daño hepático o renal, enfermedad valvular cardíaca, enfermedades del colágeno y procesos fibróticos.

La ciproheptadina es especialmente útil en niños con migraña, no ha mostrado efectos significativos en adultos. Sus principales efectos adversos son aumento del apetito y ganancia de peso.

El pizotifeno tiene un perfil de eficacia y de efectos adversos similar al de la flunarizina; sus reacciones adversas más importantes incluyen la sedación y la ganancia de peso.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE, en especial el naproxeno, la aspirina y el ketoprofeno, se han utilizado satisfactoriamente en la profilaxis de la migraña debido a sus efectos antiinflamatorios; estos fármacos inhiben la síntesis de prostaglandinas que son mediadores importantes en la reacción inflamatoria. Se han utilizado otros miembros de este grupo como el fenoprofeno, ibuprofeno, y la tolmetina.

Recomendaciones para su uso. Su eficacia en el tratamiento profiláctico se ha demostrado en ECC. El naproxeno, en las dosis habituales, es especialmente útil en la migraña menstrual, y es empleado de 3 a 5 días antes de la menstruación y en los 5 días siguientes. Se recomienda su asociación con protectores gástricos. Los efectos indeseables más importantes son los trastornos gastrointestinales (dispepsia, pirosis, náuseas, vómitos, hemorragias gastrointestinales y sangre oculta en heces fecales).

Otros fármacos

Ácido valproico (valproato de sodio). Es un fármaco empleado en el tratamiento de la epilepsia que se ha evaluado en la profilaxis de la migraña por su capacidad de reducir la frecuencia de los ataques; sin embargo, no se ha aprobado para esta indicación.

Se ha demostrado su eficacia en algunos ensayos clínicos y está indicado especialmente en la migraña con aura prolongada. Puede producir hepatotoxicidad (sobre todo en niños), ganancia de peso, alopecia, *rash* cutáneo, alteraciones hematológicas y temblor, está contraindicado en el embarazo (teratogénico). Se usa en dosis de 250 a 750 mg cada 12 h.

Clonidina. Es un fármaco antihipertensivo que actúa sobre receptores adrenérgicos centrales; se emplea en la profilaxis de la migraña pero no se ha aprobado para esta indicación. En la mayoría de los ensayos clínicos no ha mostrado beneficios estadísticamente significativos. Algunos estudios refieren eficacia en pacientes con migraña, cuyos ataques son desencadenados por alimentos ricos en tiramina. No debe retirarse bruscamente por el peligro de crisis hipertensiva *de rebote.* Se usa en dosis de 0,1 mg 2 veces al día hasta un máximo de 2,4 mg/día.

Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Es una opción que requiere estudios de confirmación de efecto y solo se han descrito ciertos beneficios para el lisinopril (20 mg/día) y el candesartan (16 mg/día).

Migraña en situaciones especiales

Migraña en la infancia. En un principio se pensó que la migraña era una afección propia del adulto pero hoy se sabe que también en niños, al menos desde los 5 años de edad, puede haber crisis de migraña con una prevalencia de 10 % en algunos estudios. Se plantea que la evolución de la enfermedad no tiene relación con la edad de inicio y que la tendencia es a la remisión o la curación. En los niños las características de esta cefalea son menos típicas y a medida que aumenta la edad se parece más al cuadro de los adultos.

En esta etapa es fundamental el interrogatorio, el apoyo familiar y el manejo multidisciplinario para hacer un diagnóstico adecuado e imponer un tratamiento individualizado según: edad, frecuencia de las crisis, existencia o no de aura e intensidad del dolor.

En la fase aguda son de elección los AINE aunque hay experiencias del uso de sumatriptán por vía inhalatoria, sí es necesario el tratamiento profiláctico se prefieren la flunarizina y el propranolol; los antidepresivos y ansiolíticos se reservan fundamentalmente para los casos con trastornos psicopatológicos de base.

En niños con antecedentes familiares de migraña se ha descrito una variante denominada migraña abdominal caracterizada por dolor abdominal paroxístico y náuseas con o sin vómitos. Para esta situación lo más recomendado es tratamiento profiláctico con propranolol, ciproheptadina o amitriptilina.

Migraña y embarazo. El embarazo tiende a mejorar el patrón de una migraña preexistente y esta suele recurrir en el posparto. El manejo de la migraña durante este período debe encaminarse al control de los factores desencadenantes y emplear primero intervenciones no farmacológicas, de ser necesario el uso de fármacos debe valorarse adecuadamente el riesgo potencial. Se recomienda comenzar con paracetamol, si se requiere otra medicación recurrir a los AINE siempre por cortos períodos. Los triptanes deben evitarse aunque el sumatriptán no parece implicar un riesgo grave (categoría C). Otras alternativas pueden ser la clorpromacina, difenhidramina, dimenhidrinato y la metoclopramida. En los casos refractarios debe plantearse el uso de corticoides y si

se considera indicada la profilaxis emplear propranolol o metoprolol. En todos los casos deben tenerse en cuenta la edad gestacional y la categoría de riesgo.

Otras cefaleas primarias

Cefalea en racimos. Cefalea histáminica o cefalea de Horton

De forma similar a la migraña, es una afección dolorosa y devastadora, predomina en el hombre y los ataques de 15 min a 1,5 h de duración se suceden a diario durante semanas, meses o años. Es posible que ocurran 8 o más ataques al día y se asocia con uno o más de los siguientes síntomas: lagrimeo, ojo rojo, congestión nasal, sudación facial, ptosis palpebral o miosis.

La fisiopatología de este trastorno no está clara, pero probablemente sea similar a la de la migraña. El alcohol, la falta de sueño y los cambios de presión barométrica son reconocidos como factores desencadenantes.

La farmacoterapia puede ser abortiva (derivados ergóticos, sumatriptán y analgésicos) o profiláctica (verapamilo, metisergida y ácido valproico). En algunos ataques, de corta duración, el tratamiento abortivo puede no ser útil, pues el alivio sobreviene espontáneamente antes del inicio de acción de los fármacos empleados; además la mayoría de estos no pueden utilizarse a diario y es el tratamiento preventivo la mejor intervención.

Cefalea tipo tensión. Cefalea tensional

Aunque es controvertido, muchos expertos creen que la cefalea tipo tensión representa una forma variante de migraña, pues un gran número de los pacientes que la padecen tienen ataques periódicos de migraña superpuestos. En otros casos la cefalea tipo tensión puede manifestarse de manera espontánea sin un antecedente de migraña.

Es una cefalea no pulsátil y bilateral, de intensidad leve a moderada que puede durar de 30 min a 7 días, no se agrava con el ejercicio ni se asocia con náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia. Puede considerarse como un estado de hiperalgesia craneal con reducción de la modulación del dolor endógeno. La cefalea tipo tensión tiene diferentes causas y a estas pueden contribuir la migraña coexistente, los trastornos afectivos, las alteraciones del sueño y los estados de ansiedad. Se trata con analgésicos simples, como acetaminofén o aspirina y otros AINE como ibuprofeno o naproxeno; en la cefalea crónica o recurrente se ha asociado amitriptilina, de forma empírica, al tratamiento analgésico. En ocasiones se utilizan BDZ, pero su uso regular puede dar dependencia.

Bibliografía

Avery's (1997): "Drugs treatment". Cap. 29, 4ta, ed., pp.1350-1356.

Diamond S. http: // www. Medscape.com/PCI /headaches/ headaches ch 06/ headaches.ch o6-01 htm.

"Drugs and Therapeutics Bulletin". Managing Migraine. 1998; 36(6):41-44.

Edvinson, L. (2000) : http:// www.medscape.com/Medscape/ Neurology/treatment update/2000/tu 05/tu-05-02 htm.

Farreras, R. (2000): Medicina interna. Ediciones Harcourt S.A. España, 14ta. ed.

Fernández, O. y A. Pando (1999): "Diagnóstico de las cefaleas". Rev Cubana Med Gen Integr; 15(5): 555-61.

Flórez, J. y J.A. Aramijo (2003): Farmacología Humana. Ediciones científicas y técnicas, SA, 4ta.ed., pp. 343-345.

Katzung B.G. (2006): Basic and clinic pharmacology. Editorial McGraw- Hill-Lange, 10th ed.

López, I. M.P. Rodríguez y R. Sánchez (2007): Disponible en http:// www.fisterra.com/guías 2/migraña.htm. 05-04-2001.

Manual Merck. 11ª Edición Española, Sec 16. Cap 216. p 2034-2036.

Peroutka, S.J. (1996): "Fármacos eficaces para el tratamiento de la migraña". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial McGraw-Hill Interamericana, México, DF, 9na. ed., pp. 521-538.

Posner, J.B. (1998): "Cefaleas y otros dolores de cabeza". En Cecil. Tratado de medicina interna. Editorial McGraw- Hill. Interamericana, México, DF, 20 ed., pp. 2345-2348.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Churchill Livingston, London, 4th ed., pp.164-173.

Raskin, NH. (1998): "Migraine and the cluster headache syndrome". En Harrison´s Principles of internal medicine. Editorial McGraw-Hill Companies, Inc.; 14ta ed., pp. 2307-2311.

Sanders-Bush, A, y S.E. Mayer (2006): "Agonistas y antagonistas de los receptores de 5 -HT". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial McGraw-Hill. Interamericana, México, DF, 11na. ed.

Saper, J.R. (1999): "Cefalalgias". En Clínicas médicas de norteamérica. Editorial McGraw-Hill. Interamericana, pp.645-669.

The medical letter on drugs and therapeutics. (issue 1097). Feb 5, 2001.

Capítulo 6

Anestésicos y relajantes musculares

Ileana Quiñones La Rosa

Fármacos utilizados para la anestesia

Son numerosos los fármacos que se han utilizado para la anestesia, sin embargo, desde el punto de vista práctico pueden ser ubicados en 2 grupos fundamentales según su aplicación. Cuando se utilizan para la anestesia de una región específica del cuerpo se está frente a los denominados anestésicos locales (AL) que incluyen fármacos como la procaína, lidocaína, mepivacaína, etc. Cuando se utilizan para lograr anestesia completa con pérdida de la conciencia se está frente a los anestésicos generales (AG) que incluyen a su vez fármacos que pertenecen a otros grupos farmacológicos pero que dentro de sus efectos está el producir anestesia general. Como ejemplos se encuentra el tiopental (barbitúrico), el midazolan (BDZ), el fentanilo (opiode), etc. Existen otros grupos farmacológicos que se utilizan también para la anestesia general, no para producirla sino como coadyuvantes, pues su uso permite la reducción de la dosis anestésica y el mejor manejo del paciente; aquí se señalan, con particular relevancia, los bloqueadores neuromusculares (BNM) como la tubocurarina, el rocuronio, etc. Los 3 grupos farmacológicos mencionados se abordan en este capítulo, comenzando con los AL de gran importancia para médicos y estomatólogos por su amplio uso en la práctica diaria.

Anestésicos locales

Historia

El primer anestésico local descubierto fue la cocaína. Proveniente de las hojas de la coca, fue utilizada por los nativos de Suramérica por sus acciones estimulante y eufórica. En la actualidad se ha limitado su uso a la anestesia tópica de las vías respiratorias superiores debido a sus propiedades vasoconstrictoras y han disminuido otras aplicaciones clínicas por su toxicidad y potencial de abuso. Posteriormente y a principios del siglo XX se introdujo el primer anestésico local sintético, la procaína y ya en la década de 30 comienza a aplicarse la tetracaína de mayor potencia y acción más duradera. No es hasta el año 1948 que aparece en el mercado la lidocaína, anestésico local más utilizado actualmente en cualquier tipo de anestesia que requiera una duración de acción intermedia. Con el decursar del tiempo se han ido sintetizando otros AL como la clorprocaína (derivado clorado de la procaína), la mepivacaína con propiedades farmacológicas similares a la lidocaína, pero de mayor toxicidad en los recién nacidos, la bupivacaína de amplio uso en la actualidad por su potencia y larga duración de acción, la prilocaína, con un perfil farmacológico similar a la lidocaína pero limitado por producir metahemoglobinemia, y la rupivacaína anestésico local de larga duración menos cardiotóxico que la bupivacaína.

Definición. Los AL son fármacos que, aplicados en concentraciones adecuadas, bloquean la conducción nerviosa de forma selectiva, reversible y temporal que provocan la pérdida de la sensibilidad en una determinada zona del cuerpo, sin pérdida de la conciencia ni trastornos de las funciones vitales

Estructura química general de los anestésicos locales

Los AL tienen una estructura química general (Fig. 6.1) que incluye un núcleo aromático y una cadena hidrocarbonada, ambos responsables de la liposolubilidad de la molécula; un grupo amino responsable de la hidrosolubilidad de la molécula y de su unión a proteínas plasmáticas y una unión éster o amida que une el núcleo aromático con la cadena hidrocarbonada y que va a determinar el metabolismo y la toxicidad del AL.

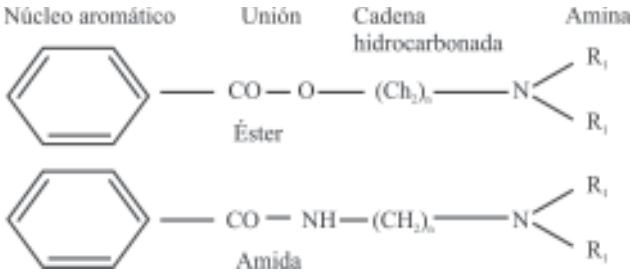


Fig. 6.1. Estructura química general de los anestésicos locales.

Clasificación de los anestésicos locales

Se clasifican en dependencia de:

1. Según su estructura química:
   a) Se clasifican en 2 grupos: ésteres o amidas. En la actualidad los de tipo amida han superado a los ésteres pues tienen una menor incidencia de efectos secundarios. En el cuadro 6.1 se muestran ambos grupos de fármacos.
2. Según su potencia:
   a) Baja: procaína, clorprocaína.
   b) Intermedia: lidocaína, mepivacaína, prilocaína.
   c) Alta: tetracaína, buvibacaína, benzocaína, etidocaína y ropivacaína.
3. Según su duración de acción:
   a) Corta (20 a 45 min): procaína y clorprocaína.
   b) Intermedia (60 a 120 min): lidocaína y mepivacaína.
   c) Prolongada (más de 6 h): tetracaína, bupivacaína, benzocaína, etidocaína y ropivacaína.
4. Según su inicio de acción:
   a) Rápida: lidocaína, prilocaína, mepivacaína y etidocaína.
   b) Intermedia: procaína, clorprocaína, bupivacaína y ropivacaína.
   c) Lenta: tetracaína.

Cuadro 6.1. Clasificación de los anestésicos locales según estructura química

Tipo éster	Tipo amida
Cocaína	Lidocaína
Benzocaína	Mepivacaína
Procaína	Prilocaína
Tetracaína	Bupivacaína
Clorprocaína	Etidocaína
	Ropivacaína

Características farmacológicas de los anestésicos locales

Estas características determinan varias de las clasificaciones de los AL (ver clasificación) que incluyen:

1. Potencia: determinada principalmente por la liposolubilidad del anestésico. El aumento de la liposolubilidad suele conferir mayor potencia al AL, ya que para ejercer su acción debe atravesar la membrana del nervio constituida en 90 % de lípidos.
2. Inicio de acción: determinado por el pKa de cada anestésico. El porcentaje de la forma no ionizada (liposoluble) del AL, al pH de los tejidos (7,4), es inversamente proporcional al pKa del compuesto; para los AL con pKa bajo la proporción de forma no ionizada es mayor y por tanto será más rápida su penetración a través de las membranas de los nervios y su inicio de acción; los anestésicos con pKa alto tendrán una proporción menor de forma no ionizada, por lo que su penetración a través de las membranas y su inicio de acción serán más lentos.
3. Duración de acción: es variable para cada anestésico y depende de la concentración y cantidad empleada, de las propiedades vasodilatadoras del fármaco, del flujo sanguíneo local, de la existencia o no de un agente vasoconstrictor asociado y de la capacidad de unión a proteínas.

Las características farmacológicas de los principales AL se resumen en la tabla 6.1.

Mecanismo de acción. Cuando se activa una fibra nerviosa por un estímulo adecuado se origina un impulso nervioso (cambio fisicoquímico que se propaga a lo largo de la fibra) debido a un incremento súbito y transitorio de la permeabilidad de la membrana al sodio por la activación y apertura de canales de sodio voltaje dependientes. La entrada de este catión al medio intracelular ocasiona, durante algunos milisegundos, un cambio en la polaridad de la membrana neural con un incremento rápido del potencial en dirección positiva (despolarización). Cuando la membrana está despolarizada al máximo, disminuye la permeabilidad de los canales de sodio y aumenta la permeabilidad de los canales de potasio, con difusión rápida de este hacia el exterior de la fibra, lo que restablece el potencial de membrana normal en reposo (repolarización).

Tabla 6.1. Características farmacológicas de los principales anestésicos locales

Anestésico local	Liposolubilidad	Potencia relativa	pKa	Inicio de acción (min)	Unión a proteínas (%)	Duración de acción (h)
Procaína	1	1	8,9	Lento (10)	6	1-1,5
Clorprocaína	1	1	9,1	Intermedio (9)	¿?	0,5-1
Mepivacaína	2	2	7,6	Rápido (4)	75	2-3
Prilocaína	2	2	7,7	Rápido (2)	55	1-3
Lidocaína	3,6	2	7,7	Rápido (3)	65	1-2
Tetracaína	80	8	8,6	Lento (15)	80	3-5
Bupivacaína	30	8	8,1	Intermedio (5)	95	3-5
Etidocaína	140	6	7,7	Rápido (4)	95	3-5
Ropivacaína	3	8	8,0	Intermedio (5)	94	3-5

El sitio primario de acción de los AL es la membrana celular de la fibra nerviosa, donde impiden la generación y la conducción del impulso nervioso al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de la membrana neural al catión sodio. Esto trae como consecuencia una disminución de la capacidad de respuesta de la membrana (efecto estabilizador de membrana), disminución de la excitabilidad (aumento del umbral de excitabilidad), disminución de la probabilidad de propagación del potencial de acción (bloqueo de la fase inicial) y fracaso de la conducción nerviosa, donde se logra el efecto anestésico.

Se han propuesto diversos modelos fisicoquímicos para explicar esta acción; sin embargo, en la actualidad se acepta en general que el mecanismo principal de acción de estos fármacos es el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje.

Los conocimientos sobre la estructura y la función de estos canales han permitido localizar el sitio de fijación de los AL en la porción interna de la región transmembrana del canal. Estos fármacos solo tienen acceso a dicho sitio desde el interior de la célula, a través del poro axoplásmico del canal cuando este se encuentra abierto, es por ello que los AL para ejercer su acción deben primero penetrar al interior de la fibra nerviosa.

La forma no ionizada (liposoluble) del AL atraviesa las vainas lipófilas que cubren al nervio y actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neural, pero una vez que la molécula del anestésico se halla en el interior de la fibra nerviosa, la forma ionizada (hidrosoluble) es la responsable de la interacción con el sitio de fijación y por lo tanto de la acción farmacológica.

La interacción del AL con el canal es reversible y finaliza cuando la concentración del fármaco cae por debajo de un nivel crítico (concentración bloqueadora mínima).

Los AL pueden fijarse también a otras proteínas transmembranas y son capaces de bloquear canales de potasio; sin embargo, esta acción requiere concentraciones del fármaco mucho más elevadas que las utilizadas habitualmente en la práctica clínica para lograr la acción anestésica. En concentraciones superiores a las necesarias para el bloqueo específico de los canales de sodio voltaje dependientes, los AL en particular la benzocaína pueden interactuar de manera inespecífica con fosfolípidos de la membrana, de forma similar a los anestésicos generales, provocando alteraciones conformacionales que pueden llegar a reducir la permeabilidad de la membrana del nervio para los iones sodio y potasio, en la fase de reposo.

El grado de bloqueo producido por un AL depende de varios factores: tamaño de la fibra sobre la que actúa (sensibilidad diferencial), frecuencia de estimulación y potencial de membrana en reposo del nervio, características farmacológicas del anestésico, pH del medio y presencia de agentes vasoconstrictores

Sensibilidad diferencial de los anestésicos locales

De forma general, las fibras nerviosas pequeñas son más susceptibles a la acción de los AL que las grandes, debido a que la longitud crítica sobre la cual se propaga el impulso es más corta. Dentro de las pequeñas, las fibras amielínicas se bloquean más fácilmente que las mielínicas de mayor tamaño; sin embargo, estas últimas se bloquean primero que las amielínicas, cuando ambas son del mismo diámetro.

Las fibras autonómicas que median las sensaciones dolorosas (fibras C amielínicas pequeñas), así como las que median las sensaciones térmicas y dolorosas (fibras δ mielínicas pequeñas), se bloquean antes que las fibras nerviosas que transmiten información postural, tacto y presión, y antes que las fibras motoras (fibras $A\gamma$, $A\beta$ y $A\alpha$ mielínicas mayores) (Tabla 6.2). Por lo tanto la cronología del bloqueo será:

1. Bloqueo de las fibras B: aumento de la temperatura cutánea y vasodilatación.
2. Bloqueo de las fibras $A\delta$ y C: pérdida de la sensación de temperatura y alivio del dolor
3. Bloqueo de las fibras $A\gamma$: pérdida de la propiocepción
4. Bloqueo de las fibras $A\beta$: pérdida de la sensación táctil y de presión
5. Bloqueo de las fibras $A\alpha$: pérdida de la motricidad.

La reversión del bloqueo nervioso se produce en orden inverso.

El bloqueo diferencial tiene importancia práctica y pudiera explicar por qué los AL afectan las funciones sensoriales en un orden predecible, es decir, la sensación de dolor es la primera en desaparecer, seguida por la pérdida de las sensaciones térmicas, táctiles y de presión profunda, así como de la función motora. La sensibilidad diferencial puede verse influida por la variabilidad interindividual.

Tabla 6.2. Sensibilidad diferencial de las fibras nerviosas al efecto anestésico

Clasificación de las fibras nerviosas	Mielina	Diámetro (µm)	Velocidad de conducción (ms)	Función	Sensibilidad al bloqueo
Fibras A					
$A\alpha$ y $A\beta$	Sí	6-22	10-85	Motora y	+ y ++
$A\gamma$	Sí	3-6	15-35	propiocepción	++
$A\delta$	Sí	1-4	5-25	Tono muscular Dolor, temperatura y tacto	+++
Fibras B	Sí	< 3	3-15	Vasomotora, visceromotora, sudomotora y pilomotora	++++
Fibras C					
Simpáticas	No	0,3-1,3	0,7-1,3	Vasomotora,	++++
Raíz dorsal	No	0,4-1,2	0,1-2,0	Visceromotora, sudomotora y pilomotora Dolor, temperatura y tacto	++++

Frecuencia de estimulación y potencial de membrana en reposo del nervio

El grado de bloqueo producido por una concentración determinada de un AL, depende de la manera en que se haya estimulado el nervio y de su potencial de membrana en reposo (PMR). La frecuencia de estimulación y el potencial de membrana positivo producen un mayor grado de bloqueo anestésico; esto se debe a que la molécula de AL, que se encuentra en su estado cargado (forma ionizada) logra acceso a su sitio de unión dentro del canal de sodio solo cuando este se encuentra en estado abierto (inactivo). Por consiguiente, un nervio en reposo es mucho menos sensible a los AL que el que se estimula de manera repetitiva, lo que explica que estos fármacos tengan mayor eficacia cuando existe dolor, pues en estos casos la frecuencia de aperturas y cierres del canal es mucho mayor y aumenta la probabilidad de penetración del anestésico a su sitio de unión.

Efecto del pH

Los AL son bases débiles (en su mayoría aminas terciarias), poco solubles e inestables en medio acuoso, por lo que deben combinarse con ácidos fuertes (HCL) para obtener sales estables (clorhidratos), hidrosolubles a pH de 4-7. La escasa liposolubilidad de estas sales dificulta su penetración a través de las membranas celulares para alcanzar el sitio de acción; pero en contacto con el líquido extracelular alcalino de los tejidos, las bases son liberadas y, al tratarse de bases débiles, predomina la forma no ionizada, liposoluble, capaz de atravesar las membranas de la barreras biológicas que rodean las fibras nerviosas y de alcanzar el sitio de acción.

Es por esto que los AL actúan muy poco o nada en los focos infecciosos e inflamatorios donde, además de la vasodilatación, existe un pH ácido (pH del pus 5-6) que impide la liberación de la base a partir de la sal.

Papel de la vasoconstricción en la anestesia

La duración de acción del AL es proporcional al tiempo en que este se mantenga en contacto con la fibra nerviosa, por tanto todo lo que mantenga el fármaco a nivel del nervio prolongará la acción anestésica.

La cocaína, al potenciar la acción de la noradrenalina, produce constricción de los vasos sanguíneos, lo que evita su propia absorción; sin embargo, los AL sintéticos no poseen dicha acción y por el contrario, ocasionan vasodilatación (en especial las amidas); por esta razón, se adicionan generalmente sustancias vasoconstrictoras a las soluciones anestésicas locales.

La adición de un agente vasoconstrictor permite:

1. Disminuir la velocidad de absorción, localizando el anestésico en el sitio deseado y aumentando, por consiguiente, la duración e intensidad de la anestesia.
2. Retrasar el paso del anestésico a la circulación sistémica lo que reduce la toxicidad general del fármaco (velocidad de degradación del AL proporcional a su velocidad de absorción).
3. Reducir la hemorragia en intervenciones quirúrgicas menores.

El uso de los vasoconstrictores tiene a su vez desventajas:

a) Parte del agente vasoconstrictor puede ser absorbido de forma sistémica y producir reacciones indeseables, particularmente importante en pacientes con arritmias ventriculares, HTA, hipertiroidismo y cardiopatía isquémica.
b) Puede provocar retraso en la cicatrización, edema tisular y necrosis debido a que incrementa el consumo de oxígeno por los tejidos que asociado a la vasoconstricción produce hipoxia y lesión hística. Esto cobra particular importancia en intervenciones quirúrgicas de regiones terminales (dedos de manos y pies, pabellón auricular, pene, etc.).

El vasoconstrictor más utilizado en la anestesia es la adrenalina a 1: 200 000. Su adición a la solución anestésica incrementa la duración de acción de todos los AL que se utilizan para infiltración o bloqueo de nervios periféricos. En el caso de la anestesia epidural la adición de adrenalina afecta fundamentalmente a la lidocaína, procaína y mepivacaína y menos a la bupivacaína, prilocaína y etidocaína. La utilización de otros vasoconstrictores no ha reportado beneficios adicionales.

Acciones farmacológicas de los anestésicos locales. Los AL interfieren con la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión de impulsos nerviosos, por tanto tienen efectos importantes en el SNC, los ganglios autonómicos, la unión neuromuscular y todos los tipos de músculo.

Sistema nervioso periférico. Los AL bloquean la conducción nerviosa cuando se aplican localmente, y afectan en especial las fibras sensitivas. La acción anestésica es reversible y cuando el fármaco desaparece, absorbido por la circulación, el nervio recupera

su función completamente. Como la acción de estos fármacos es estrictamente local, para conseguir los efectos, el anestésico debe aplicarse de forma tal que alcance una concentración eficaz en el área que se desea inducir anestesia.

Con los AL sintéticos se consiguen todos los tipos de anestesia local que serán descritos posteriormente y que incluyen: anestesia superficial o tópica, anestesia por infiltración, anestesia troncular o bloqueo nervioso, anestesia i.v., anestesia epidural o peridural y anestesia raquídea.

Cuando los AL se administran directamente por vía i.v. en dosis altas o cuando se absorben con rapidez desde zonas periféricas, pueden alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes para afectar la fisiología de varios sistemas orgánicos.

Sistema nervioso central. Los efectos observados son complejos, dados por una mezcla de signos de depresión y excitación secundaria a la inhibición de vías inhibidoras. La acción estimulante se caracteriza por naúseas, vómitos, confusión, verborrea, agitación psicomotriz, temblores y convulsiones.

Los fenómenos de excitación son seguidos de depresión central, en parte por agotamiento de los centros nerviosos y en parte por la acción propia de estos fármacos e incluyen: inconciencia, arreflexia, coma, paro respiratorio y muerte.

Los AL sintéticos son menos estimulantes de los centros cerebrales superiores y no producen drogadicción a diferencia de la cocaína la cual tiene acción poderosa sobre la corteza cerebral.

Unión neuromuscular y ganglios autónomos. La procaína posee acción anticolinérgica y acción bloqueadora ganglionar, esta última acción se observa también con la lidocaína.

Sistema cardiovascular. A las dosis comúnmente utilizadas para producir anestesia local no afectan la función cardiovascular, pero tienen la capacidad de actuar directa e indirectamente sobre el corazón, vasos sanguíneos y vías nerviosas reguladoras.

En dosis terapéuticas producen taquicardia, aumento de la tensión arterial, y a dosis altas provocan vasodilatación arteriolar e hipotensión, además de depresión de la conducción, de la excitabilidad y de la contractilidad cardíaca.

La procaína y la lidocaína poseen efecto antiarrítmico (acción estabilizadora de membrana). La procaína es muy semejante a la quinidina en su acción antiarrítmica. Esto conllevó a realizar estudios en la búsqueda de un fármaco derivado de la procaína, de metabolismo menos rápido y sin acción central, como resultado se obtuvo la procainamida. Las acciones cardiovasculares de la lidocaína se estudian en el capítulo de antiarrítmicos.

Efectos sobre el músculo liso. Disminuyen las contracciones intestinales y relajan el músculo liso vascular y bronquial, pequeñas dosis pueden inicialmente provocar contracción. Aunque disminuyen las contracciones uterinas en útero humano aislado, rara vez deprimen las contracciones uterinas cuando se administran durante el trabajo de parto a través de anestesia regional o raquídea.

Farmacocinética. Absorción. La vía gastrointestinal es de importancia solo para la cocaína (absorción rápida y completa) que actualmente se emplea muy poco como anestésico. Por vía parenteral la absorción va a depender de varios factores: dosis del AL (concentración y cantidad empleada), sitio de inyección (grado de vascularización de la zona), velocidad o rapidez de inyección del AL (a mayor velocidad, mayores picos plasmáticos) y la adición de vasoconstrictores

Distribución. Este proceso va a estar influenciado por las propiedades físico-químicas del anestésico, dentro de las cuales se incluyen: la liposolubilidad (relacionada con la potencia), la constante de disociación (pKa) del AL (relacionada con el inicio de acción) y la fijación a proteínas (relacionada con la duración de acción). Los AL tipo amida se fijan en grado extenso (hasta 95 %) con proteínas plasmáticas como la albúmina y en particular con la glicoproteína α_1-ácida. Múltiples factores pueden influir en la concentración de esta última, ya sea con su incremento (neoplasias, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, infarto del miocardio, tabaquismo y uremia) o con su disminución (anticonceptivos orales).

Todos los AL atraviesan la barrera hematoencefálica.

Metabolismo. Depende de la naturaleza química del AL y tiene gran importancia práctica porque su toxicidad depende en gran medida del equilibrio entre sus tasas de absorción y eliminación.

Los de tipo éster son hidrolizados por las esterasas plasmáticas y hepáticas y dan lugar a metabolitos inactivos que son eliminados por vía renal. Uno de los metabolitos principales de la hidrólisis es el ácido paraaminobenzoico (PABA), responsable de reacciones de hipersensibilidad tipo I.

Los niveles plasmáticos de AL pueden verse aumentados en pacientes con déficit de colinesterasas o

con colinesterasa atípica. Como el LCR contiene poca o ninguna esterasa, la anestesia producida por la inyección intratecal de un agente anestésico persistirá hasta que se haya absorbido en la sangre.

En los anestésicos tipo amida, el metabolismo se produce a nivel microsomal hepático con la formación de metabolitos tóxicos, como la ortotoluidina de la prilocaína que puede producir metahemoglobinemia. El metabolismo de este tipo de anestésico se ve disminuido en la insuficiencia hepática.

Excreción. Se produce por vía renal. Para los AL tipo amida la excreción puede verse afectada en los recién nacidos, en la enfermedad hepática y en la insuficiencia renal.

Reacciones adversas. Las reacciones adversas que se observan son una extensión de sus acciones farmacológicas y están determinadas por variados factores, dentro de los cuales se encuentran: tipo de agente anestésico y su potencia, dosis total y concentración, vía y velocidad de administración, uso de vasoconstrictores, velocidad de absorción y difusión, posibles interacciones con otros medicamentos, la edad (niños y ancianos mayor susceptibilidad), y determinadas enfermedades (insuficiencias renal y hepática).

La toxicidad puede producirse a nivel local o sistémico. A nivel local pueden observarse signos inflamatorios, abscesos, isquemia y hematomas. Puede producirse además, lesión nerviosa de causa mecánica (por agujas o por compresión de fibras nerviosas al inyectar un volumen demasiado grande de AL), o debido a la acción directa del anestésico sobre la fibra nerviosa. Estas reacciones son más frecuentes cuando se utiliza un agente vasoconstrictor.

Los síntomas de toxicidad sistémica se deben a la estimulación del SNC y a la posterior depresión de centros medulares, sistema respiratorio y cardiovascular y se relacionan con la dosis y niveles plasmáticos elevados.

Toxicidad sobre el sistema nervioso central. Inicialmente se producen síntomas de excitación como inquietud, ansiedad, trastornos visuales y auditivos, entumecimiento de la lengua, temblores, y pueden aparecer convulsiones tónico-clónicas. Estos síntomas van acompañados de taquicardia, HTA, disrritmias respiratorias, náuseas y vómitos.

Posteriormente aparece depresión del SNC que se manifiesta por inconciencia, síncope vascular y paro respiratorio.

El tratamiento de estos síntomas de toxicidad central incluye el mantenimiento de las vías aéreas permeables, la administración de oxígeno y el empleo de BDZ si aparecen convulsiones. En casos necesarios se practica la intubación endotraqueal.

Toxicidad sobre el sistema cardiovascular. Es más resistente que el SNC a la acción tóxica de los AL. Se necesitan dosis 3 o 4 veces superiores para que aparezcan efectos tóxicos. En general, los anestésicos más potentes son también los más cardiotóxicos. La procaína y la lidocaína admiten dosis amplias, incluso i.v., antes de afectar el miocardio, mientras que la etidocaína y la tetracaína son relativamente más cardiotóxicas. La bupivacaína se considera la de mayor toxicidad cardíaca y la ropivacaína carece de este efecto indeseable. La embarazada es más suceptible a la acción cardiotóxica de los AL.

Los primeros síntomas que aparecen son la HTA y el aumento de la FC, por estimulación simpática, luego se produce hipotensión por acción vasodilatadora del anestésico lo que puede llegar al colapso cardiovascular.

El tratamiento de estos síntomas incluye la restitución del volumen y el empleo de vasoconstrictores para contrarrestar la hipotensión arterial. En caso de depresión miocárdica intensa se precisa el uso de agentes inotrópicos (cardiotónicos). El oxígeno también se utiliza y debe ser valorada la intubación endotraqueal y la ventilación controlada.

Reacciones de hipersensibilidad. Se observan fundamentalmente con los AL tipo éster debido a uno de sus metabolitos, el PABA.

Las reacciones causadas por AL tipo amida son muy raras y se observan con preparados que contienen como preservante el metilparabeno, de estructura química similar al PABA.

Las reacciones observadas pueden variar desde una dermatitis alérgica hasta el broncospasmo y el *shock* anafiláctico, y puede observarse sensibilidad cruzada con el uso de compuestos estructuralmente semejantes.

En raras ocasiones se ha observado cianosis con el uso de la procaína i.v. (poco empleada) y se debe a la metahemoglobinemia que se produce; este trastorno, en general, es reversible.

Interacciones. La procaína y la tetracaína inhiben competitivamente la acción de las sulfonamidas y del ácido paraaminosalicílico. Los AL tipo éster no deben asociarse con anticolinesterásicos, pues estos inhiben la colinesterasa (enzima encargada de la hidrólisis de este tipo de anestésico), lo que puede provocar su acumulación y por tanto incrementar su toxicidad. La

procaína no debe asociarse con digitálicos, ya que puede producir toxicidad cardíaca, ni con la succinilcolina pues compiten por el mecanismo de degradación. La cocaína no debe asociarse con vasoconstrictores, ya que potencia la acción de estos al bloquear el mecanismo de captación I de las aminas simpaticomiméticas.

Contraindicaciones y precauciones. Al no afectar ningún órgano parenquimatoso (hígado y riñón) tienen pocas contraindicaciones, a no ser las derivadas de reacciones de hipersensibilidad a alguno de ellos, las cuales se evitan con su reemplazo por otro de estructura química diferente. No obstante, estos fármacos deben emplearse con precaución, y a dosis menores que las habituales, en pacientes con daño hepático (cirrosis), dado que los AL tipo amida son metabolizados en el hígado y los ésteres requieren para su hidrólisis de la seudocolinesterasa que se sintetiza en este órgano. También deben utilizarse con cuidado cuando existen graves alteraciones miocárdicas o anemias intensas, por el peligro de hipotensión arterial que pueden producir estos agentes. Por otra parte, la adrenalina que se adiciona a las soluciones de AL debe emplearse con sumo cuidado en pacientes con cardiopatía isquémica e HTA grave.

Formas farmacéuticas, vías de administración y dosis. Elección del preparado. Si se emplea la vía parenteral (anestesia infiltrativa, troncular y epidural y raquídea) el anestésico de elección será la lidocaína por su escasa toxicidad y bajo riesgo de reacciones de hipersensibilidad. En algunos casos la lidocaína puede ser reemplazada por la bupivacaína, cuya ventaja principal radica en su duración de acción prolongada.

Para la anestesia superficial de mucosas son convenientes la tetracaína y la lidocaína (ver tipos de anestesia).

Dosificación. En la tabla 6.3 se muestran los más utilizados y sus dosis con o sin la adición de vasoconstrictores.

Tabla 6.3. Dosis máximas de anestésicos locales más utilizados

Anestésico local	Sin adrenalina (mg)	Con adrenalina (mg)
Prilocaína	400	600
Lidocaína	200-300	500
Mepivacaína	300-400	500-600
Bupivacaína	150-200	200-300
Clorprocaína	600	800
Etidocaína	300	300
Prilocaína	400	600
Tetracaína	200	300

Características particulares de algunos anestésicos locales:

1. Cocaína: las aplicaciones clínicas de este anestésico han disminuido progresivamente debido a su toxicidad y potencial de abuso; ambas determinadas por el bloqueo que produce sobre la captación de catecolaminas en los SNC y SNP.
   En la actualidad el uso de este fármaco se limita a la anestesia tópica de las vías aéreas superiores pues a su acción anestésica se suman sus propiedades vasoconstrictoras que disminuyen el sangramiento y ofrecen una mejor visualización del campo operatorio.
   Se emplea en soluciones a concentraciones de 1,4 y 10 % para aplicación tópica, se prefieren los preparados a 1 y a 4 % pues se reduce la toxicidad.
   Procaína: AL tipo éster muy utilizado con anterioridad; sin embargo, en la actualidad su uso se limita a la anestesia por infiltración y para producir bloqueo nervioso con fines diagnósticos, esto es debido a su baja potencia, inicio de acción prolongado y breve duración de la anestesia. Los fenómenos de hipersensibilidad son más frecuentes con su uso.
3. Tetracaína: en relación con la procaína (mismo grupo) es más potente y de acción más prolongada; sin embargo, es más tóxica pues su metabolismo es más lento. En la actualidad se utiliza ampliamente para la anestesia raquídea cuando se requiere duración prolongada de la anestesia; muy raro su uso en bloqueos nerviosos por su inicio de acción prolongado y su toxicidad.
4. Lidocaína: es el prototipo de los anestésicos tipo amida. En relación con la procaína produce una anestesia más rápida, más duradera y más extensa. Se considera una buena elección para aquellos casos hipersensibles a los anestésicos tipo éster.
   Es eficaz con y sin adrenalina, aunque asociados se disminuye su tasa de absorción, su toxicidad y se prolonga su acción anestésica.
   En la actualidad es el anestésico de acción intermedia más utilizado para cualquier tipo de anestesia.
5. Bupivacaína: es de tipo amida muy utilizado en la actualidad por su potencia y duración de acción prolongada. Esto unido al bloqueo sensorial preferencial justifica su amplio uso en la anestesia prolongada durante el trabajo de parto o en el posoperatorio. Puede emplearse para brindar varios días de analgesia eficaz utilizando catéteres permanentes o venóclisis.

En relación con la toxicidad es necesario destacar que en dosis eficaces es más cardiotóxica que la lidocaína

6. Etidocaína: es una aminoamida de acción prolongada. En comparación con la bupivacaína tiene un inicio de acción más rápido y produce bloqueo motor preferencial, por tanto tiene utilidad en operaciones quirúrgicas que requieren relajación del músculo esquelético; sin embargo, son poco útiles en el trabajo de parto o para la analgesia posoperatoria. En relación con su toxicidad es semejante a la bupivacaína.
7. Prilocaína: es de tipo amida de acción intermedia. Se diferencia de la lidocaína en que produce poca vasodilatación y por esta razón puede usarse sin vasoconstrictor. Su volumen de distribución aumentado reduce su toxicidad a nivel del SNC, por lo que constituye un agente adecuado para los bloqueos regionales i.v.

   En relación con su toxicidad es necesario señalar su tendencia a producir metahemoglobinemia, dependiente de la dosis (se manifiesta a dosis de 8 mg/kg). Esta reacción indeseable ha limitado su uso en la anestesia obstétrica por dificultar la valoración del neonato, además estos son más susceptibles a la aparición del efecto adverso debido a la inmadurez enzimática que presentan.
8. Ropivacaína: de larga duración, menos potente pero a su vez menos cardiotóxica que la bupivacaína, razón que motivó su estudio y posterior introducción. Se plantea que es adecuada para la anestesia epidural y regional y parece respetar más aún que la bupivacaína las fibras de conducción motora.

Vías de administración. De los AL referidos todos excepto la cocaína y la procaína se utilizan para inyección.

Existen AL que se utilizan preferiblemente para la anestesia tópica (piel y mucosas). Son eficaces para el alivio del prurito anal y genital y en dermatosis agudas y crónicas. En ocasiones se combinan con glucocorticoides o antihistamínicos. Se incluyen dentro de estos compuestos: dibucaína en crema y pomada para aplicación dermatológica, el clorhidrato de diclonina en solución a concentraciones de 0,5 a 1 % para anestesia tópica durante la endoscopia, para el dolor de la mucositis bucal consecutiva a radioterapia y quimioterapia y para procedimientos anogenitales y el clorhidrato de pramoxina. Se incluye en varios preparados tópicos que contienen pramoxina a 1 %. Es de utilidad para disminuir el peligro de sensibilidad cruzada en pacientes hipersensibles a otros anestésicos.

Existen también anestésicos de absorción muy lenta (solubilidad baja) que pueden ser aplicados directamente en heridas y superficies ulceradas. El anestésico más conocido y utilizado dentro de este grupo es la benzocaína, de estructura química similar a la procaína, incorporado a un gran número de preparados tópicos. Se han reportado casos de metahemoglobinemia con su uso por lo que deben ser cumplidas las dosificaciones recomendadas.

Para uso tópico exclusivamente oftalmológico también existen anestésicos. Los AL más utilizados son muy irritantes para aplicación oftálmica. En la actualidad los 2 compuestos más utilizados son la tetracaína y la proparacaína, esta última es menos irritante durante la administración y tiene poca semejanza antigénica con los otros AL tipo éster, por lo que puede utilizarse en pacientes sensibles a estos. La instilación debe hacerse de una vez y si la anestesia es incompleta aplicar sucesivamente hasta lograr el efecto deseado.

La administración de anestesia tópica en el ojo a largo plazo se ha relacionado con retraso en la cicatrización y formación de hoyuelos y esfacelos sobre el epitelio corneal y predispone a que la lesión pase inadvertida, por lo que debe evitarse la automedicación.

Usos. Anestesia. Superficial o tópica, infiltrativa, bloqueo peridural o epidural, raquídea o espinal y regional i.v. (Tabla 6.4).

Arritmias cardíacas El AL empleado es la lidocaína específicamente para las arritmias ventriculares (ver capítulo de antiarrítmicos).

Estatus epiléptico. Se emplea la lidocaína i.v. cuando no se resuelve con drogas antiepilépticas de primera elección (ver capítulo de anticonvulsivantes).

Tipos de anestesia

Anestesia superficial o tópica. Se utiliza en mucosa de nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago y vías genitourinarias mediante aplicación directa de soluciones acuosas de sales de AL

Se usan con mayor frecuencia la tetracaína a 2 %, lidocaína de 2 a 10 % y cocaína de 1 a 4 %, esta última solo se aplica en nariz, nasofaringe, boca, garganta y oído con la única ventaja que además de anestesia produce vasoconstricción, contribuyendo a disminuir la hemorragia operatoria y mejorar la visualización del área quirúrgica.

Tabla 6.4. Preparados, formas farmacéuticas y dosificación de los principales anestésicos locales

Preparados	Formas farmacéuticas	Dosis y concentración		
		Usual	Límites (%)	Máxima
Clorhidrato de procaína	Ámpulas de 10 mL a 50 %	1 % (infiltración) 2 % (troncular y epidural) 100 mg (raquídea)	0,5-5	1 g (infiltración)
Clorhidrato de tetracaína (ametocaína)	Frasco de 5 mL a 0,5 % y a 2 %	0,5 % (ojo) 2 % (nariz y garganta)	0,25-3	100 mg (infiltración)
Lidocaína (xilocaína)	Pomada a 5 % Suspensión para pulverizaciones (*spray*) a 10 %	5 % (piel)	2,5-10	-
Clorhidrato de lidocaína	Frascos ámpulas de solución a 1 y 2 % con o sin adrenalina a 1:200 000 Solución a 4 % (uso tópico) Jalea a 2 % Solución viscosa a 2 %	4 % (mucosas) 1 % (infiltración) 2 % (troncular y epidural) 100 mg (raquídea)	0,5-5	300 mg (sin adrenalina) 500 mg (con adrenalina) (infiltración)
Clorhidrato de bupivacaína	Frascos ámpulas de solución a 0,5 % con o sin adrenalina a 1: 200 000	0,5 % (infiltración, troncular y epidural)	0,25-1 %	200 mg (infiltración)

Después de la aplicación de lidocaína o cocaína, el efecto anestésico máximo se produce en un plazo de 2 a 5 min y la duración de la anestesia oscila entre 30 y 45 min; para la tetracaína el efecto máximo se logra a los 8 min con una duración de 30 a 60 min.

Los anestésicos utilizados por esta vía se absorben rápido en la circulación después de la aplicación en mucosas y piel denudada, por tanto existe el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Anestesia por infiltración. Consiste en la inyección directa de un AL en los tejidos, sin tener en cuenta la trayectoria de los nervios cutáneos. Puede ser tan superficial que implique solo la piel o abarcar tejidos profundos.

La duración de este tipo de anestesia se puede duplicar con el uso de adrenalina la cual, disminuye las concentraciones máximas del AL en sangre. No obstante, no debe utilizarse tal combinación en tejidos irrigados por arterias terminales, como dedos de manos y pies, orejas, nariz y pene, por el peligro de producir gangrena. Debe evitarse también en aquellos pacientes en los cuales no se desee la estimulación adrenérgica; por ejemplo, en pacientes con cardiopatía isquémica, HTA, etc.

Los AL que se utilizan con mayor frecuencia para este tipo de anestesia son: lidocaína entre 0,5 y 1 % en dosis de 4,5 mg/kg; procaína de 0,5 a 1 % 7 mg/kg y bupivacaína de 0,125 a 0,25 % 2 mg/kg.Cuando se añade adrenalina pueden aumentarse estas cantidades.

La ventaja de este tipo de anestesia, al igual que para otras anestesias regionales, es que se puede lograr anestesia satisfactoria sin alterar las funciones corporales normales; sin embargo, su desventaja principal es que deben emplearse cantidades relativamente grandes del fármaco para anestesiar zonas relativamente pequeñas.

Anestesia de bloqueo de campo. Se logra mediante la inyección s.c. de una solución de AL, con la finalidad de anestesiar la región distal al sitio de inyección. En este tipo de anestesia es esencial el conocimiento de la neuroanatomía para obtener buenos resultados en su aplicación.

Un ejemplo de esta modalidad anestésica es la infiltración s.c. de la porción proximal de la superficie

palmar del antebrazo, que origina un área extensa de anestesia 2-3 cm distal al sitio de inyección. Este principio también se aplica en el cuero cabelludo, pared abdominal anterior y las extremidades inferiores. Los AL más utilizados son los mismos que para la anestesia por infiltración.

Anestesia troncular, regional o bloqueo nervioso. Este tipo de anestesia se logra con la inyección de una solución de AL en la proximidad de nervios o plexos nerviosos individuales, lo que origina zonas de anestesia mayores en relación con las técnicas descritas.

El bloqueo de nervios periféricos mixtos y de plexos nerviosos produce generalmente anestesia de nervios somáticos motores, con relajación del músculo estriado, efecto muy útil para algunos procedimientos quirúrgicos.

Los principales factores que determinan el inicio de acción de este tipo de anestesia incluyen: proximidad de la inyección al nervio, la concentración y volumen del fármaco y el grado de ionización del anestésico. El AL debe difundir desde el sitio de inyección hacia el nervio donde ejercerá su acción, por lo que debe aplicarse lo más cerca posible de este, pero nunca sobre el nervio pues causaría dolor, irritación y lesión.

Su elección, así como, la cantidad y concentración a administrar, dependerán de los tipos de fibras nerviosas que se desean bloquear, de la duración de la anestesia y del estado de salud del paciente.

Los más utilizados son la lidocaína, la mepivacaína y la bupivacaína (Tabla 6.5).

Anestesia regional intravenosa. En este tipo de anestesia se utilizan los vasos sanguíneos para hacer llegar la solución anestésica local hacia los troncos y terminaciones nerviosas.

El fármaco de elección para esta técnica es la lidocaína en dosis de 40 a 50 mL (0,5 g en niños) de solución a 0,5 % sin adrenalina.

En esta técnica se emplea un vendaje elástico y se insufla un torniquete, luego se retira el vendaje y se inyecta el anestésico en una vena previamente canulada. La anestesia se logra en un plazo de 5 a 10 min. El torniquete debe mantenerse insuflado durante 15 a 30 min como mínimo para evitar el paso de grandes cantidades de anestésico a la circulación y la aparición de reacciones adversas.

La ventaja principal de esta técnica es su simplicidad y se utiliza con mayor frecuencia en operaciones del antebrazo y de la mano.

Tabla 6.5. Uso de los anestésicos locales en las diversas técnicas de anestesia regional

Anestésico	Infiltración			Bloqueo nervioso			Bloqueo epidural			Anestesia espinal		
	Concentración	Dosis máxima* (mg)	Duración* (min)	Concentración	Dosis máxima* (mg)	Duración* (min)	Concentración	Dosis máxima* (mg)	Duración* (min)	Concentración	Dosis máxima* (mg)	Duración* (min)
Procaína	1-2	1000	30-90	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clorprocaína	-	-	-	-	-	-	2-3	150-900	30-90	-	-	-
Lidocaína	0,5-1	500	120-360	1-1,5	500	120-140	1-2	150-500	60-120	5	15-100	60-90
Mepivacaína	0,5-1	500	120-360	1-1,5	500	180-300	1-2	150-500	60-150	2-4	40-80	90-120
Prilocaína	0,5-1	900	120-360	1-2	900	180-300	1-3	150-600	60-150	5-6	-	120-180
Bupivacaína	0,25- 0,5	225	180-240	0,25-0,5	225	360-720	0,25-0,75	37,5-225	120-240	0,5-0,75	15-20	150-240
Tetracaína	-	-	-	0,25-0,5	200	300-600	-	-	-	1	5-20	150-240
Etidocaína	0,5-1	300	180-240	0,5-1	300	360-720	1-1,5	150-300	120-240	-	-	-
Ropivacaína	-	-	-	0,5-0,75	250	360-720	0,5-1	40-200	90-1801	-	-	-

Las desventajas incluyen su limitada aplicación en pocas regiones anatómicas y la recuperación rápida de la sensibilidad (reaparición del dolor) una vez desinsuflado el torniquete. La desinsuflación rápida del torniquete o la falla de este puede dar lugar a la administración de concentraciones tóxicas de AL (50 mL de solución de lidocaína contienen 250 mg del fármaco); por esta razón no se recomienda el uso de AL cardiotóxicos como la bupivacaína y la etidocaína.

Anestesia epidural. Esta anestesia se logra mediante la inyección del AL en el espacio epidural, limitado anatómicamente por el ligamento amarillo por detrás, el periostio raquídeo a los lados y la duramadre por delante. Se puede aplicar en el hiato sacro (anestesia caudal) o en las regiones lumbar, torácica o cervical de la columna.

En la actualidad se aplica mucho debido al desarrollo de catéteres que se pueden colocar en el espacio epidural y que permiten la infusión continua o la administración repetida de dosis de saturación.

El sitio primario de acción de los AL administrados por esta vía son las raíces nerviosas raquídeas, aunque también pueden actuar en médula espinal y en los nervios paravertebrales.

La duración de acción suele ser prolongada y se disminuye su toxicidad general mediante la adición de adrenalina al preparado anestésico.

Existen diferencias importantes entre las anestesias epidural y raquídea; por ejemplo, la dosis de AL que se emplea en la epidural puede producir altas concentraciones en la sangre después de la absorción desde el espacio epidural, y con este tipo de anestesia no existe una zona de bloqueo simpático diferencial; por lo tanto, el nivel de bloqueo simpático se acerca al del bloqueo sensorial.

En este tipo de anestesia se incrementa el riesgo de inyección intravascular inadvertida puesto que el espacio epidural contiene un rico plexo venoso.

Anestesia raquídea. Esta anestesia se logra con la inyección del AL en el LCR del espacio lumbar. Es segura y eficaz y de máxima utilidad en operaciones de partes bajas del abdomen, extremidades inferiores y perineo.

Los fármacos utilizados con mayor frecuencia son la lidocaína, la tetracaína y la bupivacaína. La elección del anestésico depende principalmente de la duración de la anestesia que se requiera pero de forma general se emplea lidocaína para los procedimientos breves, bupivacaína para los intermedios o prolongados y la tetracaína para los prolongados. Puede añadirse adrenalina a la solución anestésica para aumentar la duración e intensidad del bloqueo. En ocasiones se combina con medicación i.v. para lograr sedación y amnesia.

En este tipo de anestesia es importante considerar la posición del paciente, durante el procedimiento de bloqueo y posterior a él, así como elegir un AL de baricidad apropiada para lograr un bloqueo adecuado. Existen preparados de lidocaína y bupivacaína isobáricos e hiperbáricos que pueden diluirse con agua estéril, libres de preservantes para volverlos hipobáricos.

La mayor parte de los efectos adversos que se observan con su uso son consecuencia del bloqueo simpático producido por el fármaco anestésico a nivel de las raíces nerviosas raquídeas y varían de un paciente a otro en función de la edad, la condición física y la presencia de enfermedades concomitantes. La reacción adversa más frecuente después de la punción lumbar es la cefalalgia postural, su incidencia disminuye según aumenta la edad del paciente y con el uso de agujas de menor. El tratamiento incluye reposo en cama y analgésicos.

Analgesia epidural y raquídea con opiáceos. El descubrimiento de mecanismos opiodes que intervienen en la sensibilidad dolorosa y la observación de que cantidades pequeñas de opiáceos, inyectados por estas vías, producían analgesia segmentaria, motivó la aplicación epidural y espinal de fármacos opiodes; sin embargo, se ha comprobado que por vía raquídea estos fármacos no producen por sí solos anestesia satisfactoria para procedimientos quirúrgicos, por lo que su principal aplicación es en el tratamiento del dolor posoperatorio y crónico.

Las principales diferencias en la acción de los AL y de los fármacos opiodes a nivel espinal se presentan en la tabla 6.6.

Anestésicos generales

Historia

Los primeros anestésicos generales fueron gases o líquidos volátiles que debían administrarse por vía inhalatoria para ejercer su acción, de ahí que fueran denominados anestésicos inhalados. Los primeros compuestos sintetizados fueron el óxido nitroso (Prestley, 1776) y 20 años después con el éter dietílico (M. Farady) se demostró que tenía efectos semejantes a los del óxido nitroso. Fueron los odontólogos quienes iniciaron el uso de estos 2 compuestos en anestesia. En 1844 Horace Well odontólogo norteamericano permitió que se le realizara una extracción dentaria con óxido nitroso, su intento posterior de demostrar la acción anestésica de dicho gas fracasó y no fue hasta 1860 que se volvió a aplicar en odontología y cirugía.

Tabla 6.6. Principales diferencias en la acción de los anestésicos locales y de los fármacos opiáceos a nivel espinal

	Anestésicos locales	**Opiodes**
Sitio de acción de la médula espinal	Raíces nerviosas y tractos largos asta posterior	Sustancia gelatinosa y otras láminas del
Tipo de bloqueo	Bloqueo de la conducción nerviosa en la membrana axónica	Inhibición a nivel postsináptico y presináptico
Fibras bloqueadas	Fibras nociceptivas y simpáticas; con frecuencia hay pérdida de otras sensaciones y de la función motora	Bloqueo selectivo de la conducción nociceptiva
Eficacia en el dolor		
Dolor quirúrgico	Es posible la supresión completa	Alivio parcial
Dolor de parto	Supresión completa	Supresión parcial
Dolor posoperatorio		
Primeras 24 h	Supresión completa	Supresión parcial (dosis altas)
Pasadas las 24 h	Supresión completa	Supresión buena (dosis bajas)
Dolor crónico	Generalmente impracticable	Buena supresión
Otros efectos		
Cardiovasculares	Bloqueo bajo: bloqueo simpático e hipotensión postural. Bloqueo alto: bloqueo simpático e hipotensión postural. Bloqueo de respuesta cardioaceleradora	Pequeños cambios en la frecuencia cardíaca. Persiste la respuesta vasoconstrictora. Por lo general no hay hipotensión postural
Respiratorios	No se modifica, a menos que se produzca	Depresión inicial (1-2 h) por absorción colapso cardiovascular sistémica Depresión tardía (6-24 h) por migración al cerebro a lo largo del líquido cefalorraquídeo
SNC		
Sedación	Ninguna o ligera	Puede ser intensa
Convulsiones	Por sobredosificación o absorción masiva	No aparecen
Náuseas o vómitos	Sí aparecen pero la incidencia es baja	Si aparecen
Retención urinaria	Sí aparece	Si aparece
Prurito	No	Sí
Otras alteraciones	No se aprecian	Con altas dosis: confusión, amnesia o catalepsia

En 1929 se descubrieron accidentalmente las propiedades anestésicas del ciclopropano que fue ampliamente utilizado por más de 30 años; sin embargo, sus características inflamables dirigieron los esfuerzos hacia la síntesis de otros compuestos. Fueron surgiendo nuevos anestésicos inhalados con un mayor margen de seguridad y surgió el halotano. Introducido en clínica en el año 1956, este compuesto revolucionó la anestesia por inhalación y ha servido de modelo a otros agentes similares que han surgido posteriormente.

Más recientemente se han producido y utilizado, sustancias de administración i.v. que también producen anestesia general y que se han denominado anestésicos i.v. Fármacos como el tiopental, un barbitúrico de acción rápida, se considera un agente eficaz para inducir anestesia general (Lundy. 1935). En la actualidad el uso de opiodes de acción breve como el fentanilo en infusión continua ha constituido un adelanto en el campo de la anestesia.

Definición y objetivos de la anestesia general

Se considera que la anestesia general o narcosis es un estado reversible de depresión del SNC que se caracteriza por la pérdida de la sensibilidad y de la conciencia, así como de la actividad refleja y la motilidad, producida por la acción de un determinado fármaco en el cerebro.

Con el uso de un anestésico general se deben lograr los siguientes efectos:

1. Analgesia (bloqueo sensitivo).
2. Bloqueo de los reflejos somáticos por ejemplo, el movimiento de las extremidades y vegetativos (modificaciones del ritmo cardíaco, salivación, etc.).
3. Amnesia.
4. Relajación de la musculatura esquelética (bloqueo motor).
5. Pérdida de la conciencia (bloqueo mental y de estados psíquicos como miedo, angustia y ansiedad).

De estos se consideran esenciales la analgesia, la pérdida de reflejos y la relajación muscular, lo que explica el hecho de que existan operaciones quirúrgicas donde el paciente permanece consciente (anestesia raquídea utilizada en las cesáreas). Para obtener estos efectos de forma óptima se requiere una concentración elevada del anestésico a utilizar, lo que conlleva a un riesgo excesivo para el paciente; por esta razón, en la actualidad se aplican, de forma simultánea o secuencial, fármacos que de forma individual pueden lograr uno o varios de los efectos anteriormente citados. Por ejemplo, analgesia con opiodes, relajación muscular y pérdida de reflejos somáticos con BNM y pérdida de reflejos vegetativos con neurolépticos.

Son varias las condiciones que debe reunir un anestésico para considerarse *ideal*:

1. Debe producir inducción rápida y placentera, causar la menor excitación posible y lograr un restablecimiento rápido.
2. No debe irritar las mucosas.
3. Debe ser eficaz (potencia adecuada) y permite alcanzar todos los planos de la anestesia.
4. Debe producir buena relajación muscular.
5. No debe ser inflamable ni explosivo.
6. No debe producir alteraciones cardiovasculares intensas (hipotensión severa, sensibilización a las catecolaminas, etc.).
7. No debe producir toxicidad hepática o renal.
8. No debe producir trastornos gastrointestinales en el posoperatorio (náuseas y vómitos).
9. No debe provocar vasodilatación excesiva.
10. Debe ser económico.

Fases de la anestesia

Cuando un paciente recibe un anestésico general, pasa por diferentes fases clínicas que pueden orientar al anestesista; en relación con la profundidad de la anestesia se clasifican en:

1. Fase I de analgesia: no hay pérdida de conciencia ni de los reflejos.
2. Fase II de excitación y delirio: existe exacerbación de los reflejos somáticos y vegetativos (hiperreflexia, irregularidad cardiorrespiratoria, náuseas, vómitos, midriasis, etc.).
3. Fase III de anestesia quirúrgica: pérdida progresiva de la conciencia y de los reflejos y relajación muscular.
4. Fase IV de depresión medular (parálisis bulbar): depresión central generalizada pudiendo llegar al paro respiratorio.

Las 2 primeras fases se denominan fases de inducción anestésica y no se observan con todos los anestésicos; sin embargo, a dosis elevadas todos producen depresión generalizada, con parálisis bulbar, coma y muerte. Conocer las fases de la anestesia es de gran valor para el anestesista como indicativo del grado de depresión del SNC; sin embargo, en muchos casos estas fases quedan encubiertas por las técnicas anestésicas modernas. El empleo en la actualidad de fármacos coadyuvantes resta utilidad a los signos clásicos, cobrando más valor aquellos relacionados con los reflejos palpebrales, el lagrimeo y los movimientos después de estímulos quirúrgicos y la apnea.

Medicación preanestésica

La medicación preanestésica consiste en el empleo combinado de fármacos depresores del SNC que pueden incluir tranquilizantes (droperidol), hipnoanalgésicos (morfina y meperidina), sedantes hipnóticos (BDZ y barbitúricos), anticolinérgicos (atropina y escopolamina), antieméticos (prometazina), agentes gastrocinéticos (metoclopramida), antagonistas H_2 (cimetidina y ranitidina), etc.

Tiene los siguientes objetivos:

1. Primarios:
   a) Tranquilizar y sedar al paciente para evitar estados psíquicos perniciosos como miedo, ansiedad y excitación.
   b) Producir amnesia durante el período perioperatorio sin que se pierda la colaboración del paciente.
   c) Aliviar, si existiera, el dolor preoperatorio.

2. Secundarios:
   a) Facilitar la inducción anestésica.
   b) Disminuir la necesidad de agentes inhalados y reducir a su vez los efectos indeseables que se producen con su uso (bradicardia, hipersecreción salival y bronquial, etc.).
   c) Reducir el volumen y acidez del contenido gástrico.
   d) Lograr efectos posanestésicos como sueño y analgesia.

La combinación de elección debe ser analizada por el anestesista de acuerdo con su experiencia y a las características del paciente, por ejemplo, aquellos que vomitan con facilidad no se les debe administrar morfina, puede utilizarse la prometazina.

Modo de acción de los anestésicos generales

Los anestésicos generales producen una parálisis descendente no selectiva del SNC, deprimen inicialmente la corteza cerebral, luego los centros subcorticales, los centros del tallo cerebral, médula espinal y finalmente los centros del bulbo. Estudios más recientes demuestran que los anestésicos generales deprimen el sistema reticular activador ascendente (SRAA), responsable de la vigilia y de la conciencia por acciones sobre la corteza cerebral; esto no excluye la afectación de otros centros nerviosos como la corteza cerebral al comienzo de la anestesia.

Mecanismos generales de la acción anestésica

La hipótesis más aceptada en la actualidad sugiere que los anestésicos generales interactúan de forma directa con proteínas de membrana y los elementos diana fundamentales de estos agentes sobre la transmisión sináptica son los canales iónicos, jugando un papel fundamental los canales receptor-dependientes: canal de calcio ligado al receptor NMDA del glutamato (ketamina), canal de cloro ligado al receptor GABAa (halotano, benzodiazepina y barbitúricos) y canal de sodio ligado al receptor colinérgico nicotínico. Esto pudiera conferir selectividad molecular y celular a los anestésicos y explicaría porqué se afectan determinadas poblaciones celulares y no otras y justificaría los variados perfiles farmacológicos que se observan con el uso de estos agentes.

Clasificación de los anestésicos generales

Los anestésicos generales se clasifican en inhalados e i.v. que a su vez se subdividen en varios grupos. En la figura 6.2 se muestra la clasificación general de estos agentes.

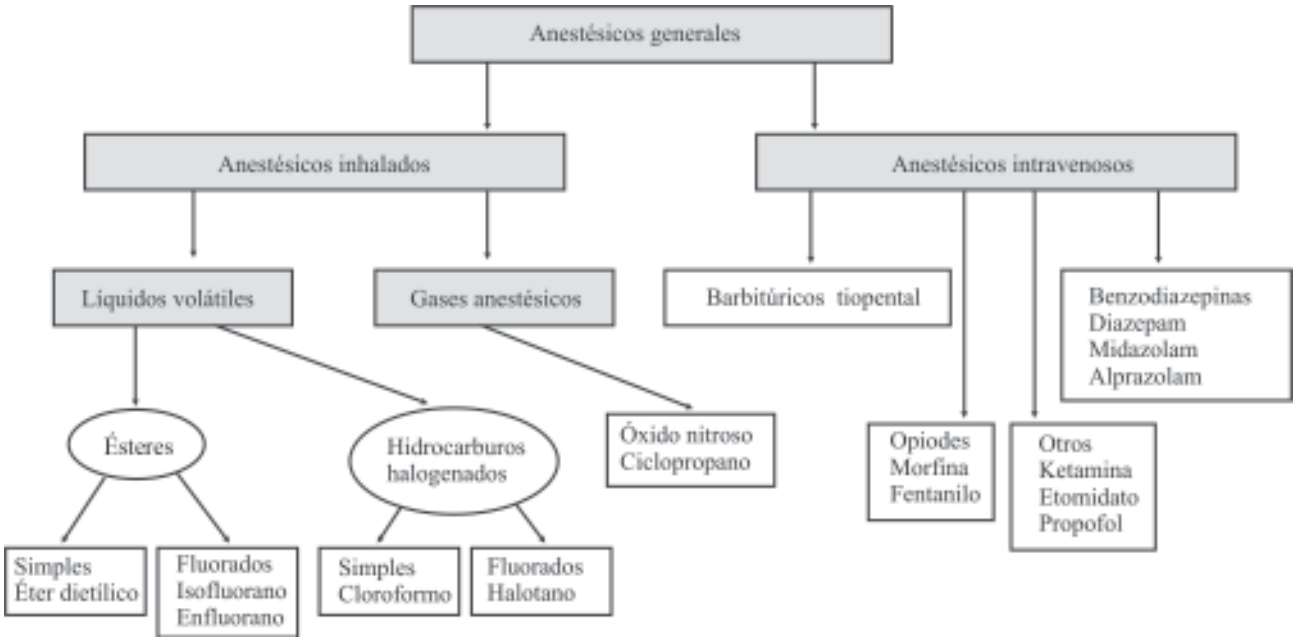


Fig. 6.2. Clasificación general de los anestésicos generales.

Anestésicos inhalados. Son sustancias que administradas por vía inhalatoria producen anestesia general. Se dividen en gases y líquidos volátiles (Fig. 6.2). En la actualidad se reserva su uso para el mantenimiento de la anestesia y se prefiere provocar esta con anestésicos i.v.; con el uso de estos últimos se hace posible administrar concentraciones más bajas de agentes inhalados.

Potencia anestésica. La potencia de un anestésico general se define como la profundidad o intensidad de anestesia que se alcanza con una dosis determinada del agente utilizado. Para el caso de los anestésicos inhalatorios el método habitual para determinar la potencia es la medición de la concentración alveolar mínima (CAM) que se define como la CAM de un anestésico que evita la respuesta a un determinado estímulo doloroso en 50 % de los pacientes. En la práctica clínica la CAM se relaciona con la concentración del anestésico en el aire inspirado, una vez que se alcanza el equilibrio entre la presión del aire alveolar y la presión en la sangre del paciente. De forma general, la anestesia se mantiene entre 0,5 y 2 CAM en dependencia de las características del paciente y la presencia de otros fármacos.

De manera general se puede señalar que la potencia anestésica valorada en la CAM es proporcional al coeficiente de distribución lípido/aire de cada anestésico y la velocidad de inducción es inversamente proporcional al coeficiente de distribución sangre/aire. Si se compara el óxido nitroso con el halotano se apreciará que la potencia anestésica es muy pequeña para el óxido nitroso (105 CAM); sin embargo, tiene la ventaja de producir inducción y recuperación rápidas debido a su poca solubilidad en sangre, además de producir analgesia adecuada (Tabla 6.7).

Efectos farmacológicos de los anestésicos inhalados. Efectos sobre el sistema cardiovascular. Todos los anestésicos inhalados reducen la presión arterial (efecto dosis-dependiente), esto se hace más evidente con el halotano y el enflurano que además deprimen la contractilidad miocárdica; el halotano sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas, por lo que el riesgo de arritmias aumenta. Estos efectos no se observan con el servoflurano, el desflurano y el isoflurano, aunque este último puede desencadenar isquemia miocárdica en pacientes cardiópatas.

Efectos sobre la respiración. La respiración también se deprime de forma dosis dependiente y puede llegar hasta la apnea. La respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia también se deprimen, esto se observa fundamentalmente con el enflurano y casi nunca con el isoflurano.

Efectos sobre el músculo liso y estriado. Los agentes halogenados tienen propiedades relajantes musculares y potencian además la acción de los BNM; estos efectos se observan, con mayor intensidad, con el halotano y el servoflurano. Producen relajación del útero grávido, este efecto no se observa con el óxido nitroso.

Tabla 6.7. Propiedades farmacológicas de los anestésicos inhalados más utilizados

Propiedades	Óxido nitroso	Halotano	Enfluorano
Concentración alveolar mínima	105	0,75	1,68
Coeficiente de partición sangre/aire	0,47	2,3	1,9
Facilidad de inducción-recuperación	Rápida	Rápida	Rápida
Profundidad de la anestesia	Baja	Completa	Completa
Analgesia	Buena	Escasa	Muy buena
Relajación muscular	Mala	Buena	Excelente
Ventilación	Deprime	Deprime	
Taquipnea	Deprime		
Estimulación de secreciones	No	Escasa	No
Hipotensión	Ligera	Frecuente y grave	Moderada
Contractilidad cardíaca	No	Deprime	Deprime
Arritmias	Escasas	Sensibiliza a las catecolaminas	Escasa
Toxicidad hística	No	Hepática	Hepática

Las principales propiedades farmacológicas de los agentes inhalados más utilizados se describen en la tabla 6.7 y se refieren fundamentalmente a la potencia, facilidad de inducción y recuperación, analgesia, relajación muscular, efectos cardiovasculares y sobre la respiración, etcétera.

Características farmacocinéticas de los anestésicos inhalados. Absorción. Los AG volátiles se absorben fácilmente en los pulmones. Por v.o. y v.r. son bien absorbidos pero estas vías no se utilizan para provocar anestesia general.

Existen determinados factores que influyen en la anestesia inhalatoria e incluyen:

1. Concentración del anestésico en el aire inspirado.
2. Ventilación pulmonar que facilita la llegada y el mantenimiento del anestésico en los alvéolos.
3. Solubilidad del anestésico en sangre arterial y en los tejidos (coeficientes de partición sangre/aire y tejido/sangre).
4. Flujo sanguíneo pulmonar que regula el paso alvéolo-sangre arterial del anestésico.
5. Flujo sanguíneo hístico que regula el paso del anestésico de la sangre a los tejidos.

La velocidad con que se produce la anestesia es proporcional a la ventilación pulmonar e inversamente proporcional a la solubilidad de la droga.

Distribución. Los anestésicos inhalados pasan de la sangre a los tejidos por difusión a través de los capilares. La cantidad de anestésico en los tejidos dependerá del coeficiente de partición tejido/sangre y del flujo sanguíneo hístico. Al comienzo de la anestesia los tejidos más vascularizados (corazón, cerebro, pulmones y bazo) son los que mayor captación de agente anestésico tienen, pero una vez alcanzado el equilibrio entre la sangre y el tejido, el anestésico es captado fundamentalmente por el tejido muscular. Si la presión parcial alveolar aumenta, la de la sangre arterial se incrementará con mayor captación del fármaco en el cerebro y mayor profundidad de la anestesia. Si se desea lograr un nivel adecuado de anestesia deberá disminuirse la concentración del agente durante la evolución de la anestesia; por tanto, debe considerarse una concentración inspiratoria inicial para inducir la anestesia y otra de mantenimiento, esto varía para cada agente.

Los AG inhalados atraviesan la barrera placentaria, por lo que la concentración anestésica en sangre fetal es similar a la de la sangre materna, debido a esto la anestesia profunda puede representar un peligro para el recién nacido (depresión respiratoria).

Biotransformación. Estos agentes se metabolizan poco en el organismo, solo una pequeña cantidad es metabolizada en el hígado por oxidación y deshalogenación. Para el caso del halotano, 15 % sufre metabolismo hepático a través del sistema de las oxidasas mixtas con formación de ácido tricloroacético y liberación de bromuros y cloruros. En condiciones de hipoxia relativa se considera que uno de estos metabolitos es el responsable de su toxicidad hepática.

Excreción. La principal vía de eliminación es pulmonar. Se excretan de forma rápida de la sangre hacia los alvéolos pulmonares por difusión. La velocidad de eliminación depende también de la ventilación pulmonar y de la solubilidad de la droga en sangre.

Existen otras vías de eliminación pero de menor importancia. Pueden excretarse pequeñas cantidades por el sudor, la luz intestinal y la leche materna. Por la orina se excretan los metabolitos originados por la biotransformación de estos agentes.

Reacciones adversas de los anestésicos inhalados. Los AG se encuentran dentro de los grupos de fármacos más peligrosos para uso clínico general. Su margen de seguridad es pequeño, aunque en la actualidad y por el uso combinado de agentes i.v. esto constituye un problema menor; no obstante, la dosis que causa insuficiencia circulatoria puede ser 2 o 4 veces la que produce anestesia adecuada.

Las reacciones adversas que con frecuencia se observan se relacionan con sus propias acciones farmacológicas y se dividen en inmediatas y tardías. En la figura 6.3 se muestran los efectos adversos más frecuentes.

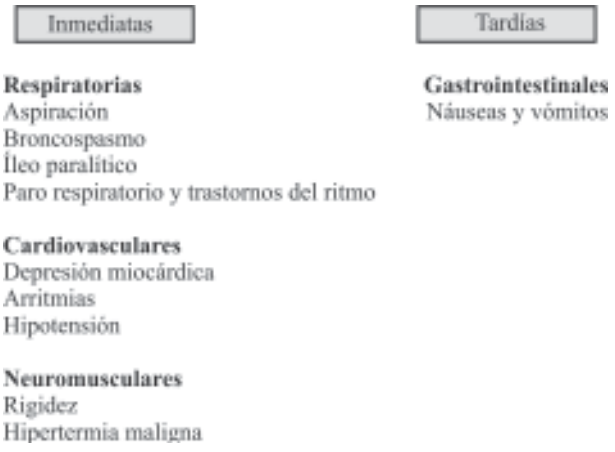


Fig. 6.3. Reacciones adversas generales de los anestésicos inhalados.

De forma más particularizada se pueden señalar algunos efectos indeseables propios de cada anestésico inhalado.

Para el óxido nitroso se señala que inhibe de forma irreversible la vitamina B12 y la inactiva; esto puede conllevar a una anemia megaloblástica y leucopenia al estar inhibida la síntesis de metionina por déficit de su cofactor. La exposición crónica a este agente puede producir degeneración subaguda de la médula espinal y neuropatía similares a las observadas en la anemia perniciosa.

Con el halotano puede producirse lesión hepática que puede ir desde un incremento ligero de las enzimas hepáticas hasta la necrosis del órgano; esta reacción es más frecuente en pacientes expuestos previamente a la sustancia y más aún si presentaron reacciones como fiebre, íctero, etc. El riesgo es mayor en la mujer, que aumenta si es obesa y si sobrepasa los 40 años. En la actualidad se invoca también un mecanismo inmunológico para explicar la reacción.

Se describe con el enflurano una reducción del umbral convulsivo que puede desencadenar una crisis convulsiva durante la inducción y la recuperación anestésica. Este efecto es menos probable con el uso de medicación preanestésica y fármacos coadyuvantes y se observa más con frecuencia en niños con fiebre elevada, deshidratación y anoxia.

Con el desflurano se describe irritación de las vías aéreas y laringospasmo.

Con el uso combinado de anestésicos inhalados halogenados y BNM despolarizantes (succinilcolina) puede observarse una complicación grave conocida como síndrome de hipertermia maligna y que se caracteriza por un estado hipermetabólico del músculo esquelético observable durante la anestesia o en el posoperatorio inmediato. Clínicamente se observa una taquicardia "no justificada", arritmias, cianosis, sudación, presión arterial variable, elevación de la temperatura que puede llegar a 43 ºC, rigidez en extensión, acidosis metabólica, hiperpotasemia, mioglobinuria y aumento de la creatín fosfoquinasa sérica. El tratamiento para este síndrome incluye además del control de los síntomas la administración de dantroleno que tiene acción tanto supresora como preventiva.

Interacciones más frecuentes observadas con el uso de agentes inhalados. Depresores del SNC. Existe sinergismo entre anestésicos inhalados y los hipnóticos sedantes (barbitúricos y BDZ). Se describe además tolerancia cruzada con el alcohol.

Anticonvulsivantes. El halotano por su hepatotoxicidad puede disminuir el metabolismo de la fenitoína aumentando el riesgo de aparición de toxicidad en pacientes que la utilizan y que requieren ser anestesiados.

Relajantes musculares no despolarizantes. Sinergismo con el uso de ambos agentes, esto conlleva a utilizar dosis más bajas de ambos.

Catecolaminas. Los anestésicos halogenados sensibilizan al miocardio a la acción de la adrenalina. por lo que no deben combinarse.

Bloqueadores adrenérgicos como el propanolol. No deben combinarse, ambos son depresores cardíacos.

Antihipertensivos como reserpina, guanetidina y metildopa. No deben combinarse, causan hipotensión arterial intensa.

Antimicrobianos nefrotóxicos como los aminoglucósidos y tetraciclinas. Cuando se combinan con metoxiflurano pueden producir lesiones renales graves.

Usos. Los anestésicos inhalados se utilizan preferentemente para el mantenimiento de la anestesia durante el acto quirúrgico. El halotano es uno de los más utilizados, sus indicaciones son universales, solo o combinado con otros anestésicos y relajantes musculares. El enflurano también se utiliza mucho aunque hay menor experiencia de uso que con el halotano, tiene las mismas indicaciones pero es más costoso; muy utilizado en cirugía ambulatoria (recuperación rápida).

El óxido nitroso es utilizado como agente único y de forma intermitente, en procederes estomatológicos y al inicio del trabajo de parto. Combinado con otros fármacos se utiliza ampliamente.

Ventajas y desventajas de la anestesia por inhalación en relación con la anestesia intravenosa. Los agentes inhalados regulan de forma conveniente la profundidad de la anestesia (útiles en el mantenimiento de esta); en caso de sobredosificación pueden ser eliminados rápido de los pulmones a diferencia de los i.v. que una vez administrados no pueden ser retirados de la circulación y deben completar su ciclo metabólico y ser eliminados. Producen además relajación muscular y analgesia adecuada; sin embargo, la técnica de administración es más difícil que la i.v., requieren de aparatos especiales para su empleo; se produce mayor afectación de la circulación y la respiración que con el uso de agentes i.v.

Anestésicos intravenosos

Son fármacos que utilizados por vía i.v. producen anestesia general. Su empleo permite la administración de dosis más bajas de anestésicos inhalatorios

y logran un control más preciso de los efectos deseados sobre todo aquellos que tenga alta potencia y reversibilidad rápida. Se utilizan preferentemente para inducir la anestesia o para operaciones quirúrgicas de corta duración. En la actualidad son ampliamente utilizados, pues se logra una inducción rápida y placentera, la técnica de administración es relativamente sencilla, el paciente se restablece rápido y se observan pocas complicaciones posoperatorias. A pesar de las ventajas señaladas existen también inconvenientes relacionados fundamentalmente con el control de la dosis, su margen de seguridad estrecho, el grado de relajación muscular que producen, que en ocasiones es insuficiente y la necesidad de administrarlos por un anestesista experimentado.

Dentro de los anestésicos i.v. más frecuentes se incluyen los barbitúricos (tiopental); las BDZ (midazolam, alprazolam y diazepam); los opiodes (morfina y fentanilo); los neurolépticos (droperidol) y otros compuestos como el propofol, la ketamina y el etomidato. La mayoría de estos fármacos se describen en los capítulos correspondientes, por lo que se señalan los aspectos relacionados con la acción anestésica de ellos (Tabla 6.8).

Barbitúricos. El tiopental, dentro de este grupo, es más utilizado para la anestesia general que cualquier otro barbitúrico; es de inicio de acción rápida y duración de acción ultracorta. Debido a sus propiedades farmacocinéticas que incluyen elevada liposolubilidad y rápido paso a través de la BHE, se logran altas concentraciones en el cerebro que producen intensa acción depresora y anestesia de aparición a los 10 o 20 s, con pico máximo a los 40 s y luego disminución progresiva hasta lograr la recuperación a los 20 o 30 min. Esta secuencia es expresión de los cambios producidos en la concentración del fármaco una vez inyectado y es consecuencia de su distribución inicial en el cerebro, seguido de una redistribución y acumulación en músculo y tejido adiposo.

La profundidad de la anestesia y la depresión de diversas funciones son proporcionales a la dosis. Su lento metabolismo hepático solo cobra importancia cuando se administran grandes dosis. Existen además otros factores como su fijación a proteínas plasmáticas, cambios en la distribución del flujo sanguíneo, etc., que pueden influir también en la profundidad de la anestesia y en la duración de esta (recuperación).

La anestesia producida por este fármaco se acompaña de depresión respiratoria que inicialmente puede llegar a la apnea para mantenerse luego en hipoventilación. Por lo general no hay afectación de la función cardiovascular aunque en situaciones patológicas como *shock*, hipovolemia, sepsis, etc., dosis normales puede producir colapso circulatorio. Reduce el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral, esto es ventajoso en situaciones donde existe hipertensión endocraneana.

En general no es un buen analgésico salvo en situaciones de profunda anestesia; puede incluso incrementar la sensibilidad al dolor cuando se emplea en dosis inadecuadas. Tampoco, causa relajación muscular adecuada; debido a esto se combina con analgésicos opiodes o relajantes musculares.

Se emplea para inducir anestesia antes de la administración de otro agente o puede utilizarse solo en intervenciones quirúrgicas de corta duración y que se acompañen de poco dolor. Las complicaciones que se observan con su uso son mínimas en dosis adecuadas; sin embargo, la sobredosificación puede ser peligrosa al no contar con un agente eficaz capaz de antagonizar sus acciones.

Está totalmente contraindicado en pacientes con porfiria variada o intermitente aguda, por causar lesiones a nivel del SNC y SNP.

Benzodiazepinas. Dentro de sus variados usos terapéuticos (sedantes, ansiolíticos, anticonvulsivantes y relajantes) se incluyen también su uso como anestésicos generales y se han empleado con este fin para la premedicación anestésica y como complemento en la inducción y conservación de la anestesia. Los más ampliamente utilizados son el lorazepam, el midazolam y el diazepam.

Tabla 6.8. Niveles de analgesia y anestesia según fármacos empleados

Droga	Neurolepsia	Neuroleptoanalgesia	Neuroleptoanestesia
Neuroléptico (droperidol)	X	X	X
Opioide (fentanilo)		X	X
Anestésico (óxido nitroso)			X

Sus principales efectos incluyen hipnosis, amnesia anterógrada y cierto grado de relajación muscular sin llegar a la parálisis; sin embargo, carecen de acción analgésica y antiemética. Producen depresión moderada de la respiración y la circulación, esto último favorece su uso en pacientes con trastornos cardíacos fundamentalmente para fines diagnósticos; sin embargo, cuando se combinan con opiodes puede producirse depresión cardiovascular, esto se aplica también para los efectos respiratorios.

Después de administrados se distribuyen rápido en el cerebro, pero a diferencia del tiopental su efecto anestésico tarda varios minutos en aparecer. Su redistribución es amplia (10 a 15 min de administrados).

Su margen de seguridad es mayor que el de los barbitúricos y existe un antagonista específico el flumazenil para contrarrestar la sobredosificación.

Son de utilidad en procedimientos que no requieren analgesia (endoscopias, cateterismo cardíaco y procedimientos diagnósticos) donde pueden utilizarse solos. Para la premedicación anestésica se utilizan, preferentemente, la v.o. y la i.v., una hora antes de que el paciente vaya al salón de operaciones; para la inducción se utiliza la vía i.v.

Opiodes. Los opiodes se utilizan como complemento de la anestesia general e incluyen agentes como la morfina, meperidina, fentanil, sulfentanil, etc. La administración de estos fármacos se acompaña de depresión respiratoria, leve disminución de la tensión arterial, despertar enlentecido y náuseas y vómitos muy frecuentes en el posoperatorio.

El fentanil y sus derivados son más potentes que la morfina. Con el fentanil se logra una anestesia más corta y que puede regularse de forma más efectiva, existe también mayor estabilidad circulatoria, no produce liberación de histamina y hay un mayor grado de amnesia; sin embargo, puede producir más fácilmente rigidez de la musculatura respiratoria que dificulta la ventilación asistida, esto se contrarresta con el uso combinado de BNM. Su distribución es muy rápida (1 min) por su alta liposolubilidad y su efecto es breve (30 min) por su amplia redistribución en músculo y tejido graso donde se acumula. Al igual que los fármacos descritos anteriormente, las dosis elevadas pueden prolongar el efecto varias horas.

Otros fármacos de este grupo como el alfentanil y el sulfentanil son más potentes que el fentanil y la duración de acción es más corta aún. La estabilidad cardiovascular y la posibilidad de reducir la duración de la ventilación mecánica después de las operaciones cardíacas son factores que han incrementado su uso en estos pacientes.

Actualmente está en investigación clínica otro derivado del fentanil, el remifentanil, opiode selectivo de receptores , muy potente y que produce analgesia intensa de forma rápida. Al igual que el resto del grupo, este fármaco provoca depresión respiratoria, bradicardia y rigidez muscular; sin embargo, a diferencia de sus congéneres que se metabolizan a nivel hepático, su metabolismo es por esterasas plasmáticas y tisulares poco específicas, de ahí que el tiempo de recuperación una vez administrado es rápido y poco dependiente de la dosis o de la duración de la administración.

Los efectos de este grupo de fármacos puede antagonizarse con la naloxona en pequeñas dosis para evitar reactivación excesiva con fenómenos de rebote. El empleo de estos agentes es amplio para producir analgesia durante cualquier tipo de anestesia general. Utilizados de forma adecuada por vía i.v. brindan analgesia de inicio rápido y duración apropiada y se requieren por tanto dosis más pequeñas de otros fármacos.

Neurolépticos. Dentro de este grupo de fármacos el más utilizado es el droperidol, solo o combinado con el fentanilo. Existen preparaciones con una mezcla precompuesta de ambos que contiene 0,5 mg de fentanil y 2,5 mg de droperidol. Utilizados de esta forma solo deben utilizarse en la inducción anestésica y posteriormente usar solo el fentanilo.

Con su uso se logra estabilidad psicoafectiva (calma, indiferencia y tendencia a la somnolencia) y se potencia la acción analgésica de los opiodes. Tienen además una acción antiemética, facilitan el flujo sanguíneo periférico por vasodilatación y bloquean acciones histaminérgicas y colinérgicas.

Las complicaciones más frecuentes con su uso son la persistencia de la depresión respiratoria (3 o 4 h después) que puede ser revertida con naloxona. Con su uso se requiere la ventilación asistida o controlada. Pueden producir hipotensión postural, por lo que se recomienda evitar los cambios repentinos y bruscos de posición, son frecuentes también las reacciones extrapiramidales en el posoperatorio (12 o 24 h después) que se manifiestan principalmente por temblores, rigidez muscular y desasosiego, estos efectos pueden controlarse con atropina. No deben utilizarse en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Su margen de seguridad es mayor que el de los barbitúricos y el flumazenil es también un antagonista específico para contrarrestar la sobredosificación.

Ketamina. Derivado fenciclidínico con potente efecto analgésico. Una vez administrado produce un estado similar al cataléptico, con sedación, pérdida de

conciencia, amnesia, analgesia e inmovilidad. Este estado se ha denominado anestesia disociativa debido a que durante la anestesia y fundamentalmente al despertar, el paciente experimenta sensaciones muy vivas, alteraciones del humor, disociación de su propia imagen, sueños y estados ilusorios. La sensación de disociación aparece a los 15 s y la pérdida de la conciencia a los 45 s persistiendo de 10 a 15 min. La analgesia y la amnesia aparecen rápidamente y esta última persiste cerca de 40 min. La aparición de estos efectos puede prevenirse con lorazepam, midazolam o diazepam.

Desde el punto de vista cardiovascular los efectos pueden ser importantes, ya que aumenta la FC y la tensión arterial debido a un incremento de la actividad simpática; estos efectos pueden reducirse parcialmente cuando se combinan con BDZ y tiopental. Pueden aumentar también la presión en la arteria pulmonar, la PIC y la PIO, por lo que se contraindican en pacientes hipertensos, coronarios o con enfermedades cerebrovasculares.

La actividad respiratoria no se afecta a menos que se administre en forma rápida, es broncodilatador y de forma característica aumenta las secreciones salivales tras su administración.

Se administra por vía i.m. e i.v. y al igual que los fármacos descritos anteriormente es altamente liposoluble, se distribuyen ampliamente en tejidos muy irrigados, incluyendo el cerebro donde alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas. Su duración de acción también depende de su redistribución (20 min). Su metabolismo es hepático.

La estimulación simpática y las reacciones psicomiméticas que produce restan utilidad al producto. Su uso cobra importancia en procedimientos radiológicos en niños, en maniobras cortas que requieren analgesia intensa, en procederes quirúrgicos por trauma y urgencias siempre administrada con diazepam previamente.

Se presenta en solución 10 mg/mL y su dosis es de 1 a 2 mg/kg.

Propofol. Este fármaco desde el punto de vista químico no se relaciona con ninguno de los agentes descritos anteriormente. Su forma galénica es una emulsión blanca lechosa a 1 %.

La inyección i.v. de este agente provoca anestesia tan rápida como la producida por el tiopental. Su efecto es dosis dependiente, la duración de su efecto es muy breve y la recuperación muy rápida con confusión posoperatoria mínima. No tiene acción analgésica.

A nivel cardiovascular ocasiona hipotensión por reducción de la resistencia vascular periférica, (RVP) deprime el reflejo barorreceptor producen bradicardia que puede llegar al paro cardíaco, por lo que hay que utilizarlo con precaución en pacientes de riesgo.

La respiración también se deprime profundamente sobre todo durante la inducción, este efecto se potencia con los opiodes.

No afecta la función renal ni hepática, provoca amnesia pero en grado menor que las BDZ. Tiene propiedades anticonvulsivantes y disminuye la PIC y la PIO.

El efecto indeseable más frecuente es el dolor en el sitio de inyección con riesgo de tromboflebitis por irritación vascular sobre todo si es inyectado en una vena pequeña.

Es necesario usarlo con precaución en pacientes ancianos, hipovolémicos e hipertensos.

Está contraindicado en pacientes alérgicos al huevo y a la soya.

La emulsión puede facilitar el crecimiento bacteriano por ello no debe almacenarse una vez abierto.

En la actualidad sus principales usos incluyen la anestesia para procederes quirúrgicos y exploraciones dolorosas breves en pacientes ambulatorios, en cirugía oftálmica y para la sedación en unidades de cuidados intensivos.

Se presenta en solución de 20 mL (10 mg/mL) y su dosis es de 2 mg/kg por vía i.v.

Etomidato. Derivado del imidazol con capacidad hipnótica y amplio margen de seguridad. Es altamente liposoluble atravesando con facilidad la barrera hematoencefálica; alcanza concentraciones máximas al minuto de administrado. Su acción es breve debido a su rápida redistribución, hidrólisis e inactivación hepática. La recuperación es más rápida que con el tiopental y el despertar es suave. No tiene acción analgésica.

No produce alteraciones cardiovasculares ni favorece la liberación de histamina. Produce cierta depresión respiratoria con reducción de la ventilación alveolar. A nivel cerebral disminuyen el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno.

Dentro de los efectos adversos más frecuentes que se observan con su uso se incluyen el dolor en el sitio de inyección y tromboflebitis, náuseas, vómitos, movimientos mioclónicos o discinéticos que pueden prevenirse con opiodes o BDZ. Se ha reportado una disminución de la respuesta adrenal con su uso.

Sus principales indicaciones incluyen inducción anestésica en pacientes hipovolémicos, hipertensos o con otra enfermedad cardíaca aunque deben disminuirse las dosis en estos casos.

Se presenta en solución vial de 20 cc (2 mg/mL), en dosis de 0,1 a 0,4 mg/kg por vía i.v.

Neuroleptoanalgesia y neuroleptoanestesia

La neuroleptoanalgesia se logra con la asociación de un analgésico opiode generalmente muy potente y un neuroléptico, el más utilizado es el droperidol. Tiene como objetivo conseguir analgesia profunda, deprimir la reactividad al dolor y la protección neurovegetativa.

La neuroleptoanestesia se caracteriza además por pérdida de la conciencia y se puede lograr de 2 formas: asociando a la combinación anterior dosis pequeñas de un anestésico general (óxido nitroso) o incrementando la dosis del opiáceo hasta lograr la pérdida de conciencia.

Ambas técnicas requieren del uso coadyuvante de paralizantes musculares no despolarizantes.

Bloqueadores neuromusculares

Los BNM, también denominados relajantes del músculo estriado, son agentes que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular esquelética.

Historia

Las propiedades farmacológicas de estos compuestos se demostraron antes de que fueran utilizados en la práctica clínica. El antecedente más antiguo de su empleo se remonta al curare, utilizado por los indios de Suramérica como veneno, colocado en la punta de sus flechas, para la caza de animales.

En clínica el curare se utilizó primero para tratar trastornos espásticos al disminuir el tono muscular sin afectarse en grado importante la respiración. Posteriormente se empleó para modificar las contracciones musculares violentas que se observaban en pacientes con trastornos psiquiátricos.

La primera prueba del curare para producir relajación muscular en anestesia general, fue citada por Griffith y Johnson en 1942 que utilizaron una solución acuosa de extracto purificado de *Chondodendendrum tormentosum*; sin embargo, la ventaja de lograr el grado deseado de relajación muscular sin usar concentraciones elevadas de anestésico se reconoció solo en la década siguiente.

Desde el comienzo del uso de los BNM hasta la década de 80, se desarrollaron compuestos derivados químicamente de productos naturales y muy pocos agentes puramente sintéticos; por ejemplo, en 1942 surgió la d-tubocurarina, en 1949 y en 1950 el decametonio y la galamina, respectivamente, y en 1951 la succinilcolina; algunos de los compuestos surgidos en este período ya no se utilizan en la práctica clínica.

A partir de 1980 y hasta la actualidad se ha producido un gran desarrollo de BNM de síntesis, que poseen una acción mucho más selectiva, menos efectos colaterales y un espectro más amplio de indicaciones. Este grupo incluye: pipecuronio (1980), atracurio y vecuronio (1984), el mivacurio y el rocuronio (1994 y 1995 respectivamente), el cisatracurio (1996), y más recientemente pero no mejor en sus propiedades, el rapacuronio (2000).

La tendencia actual en el uso de estos agentes es disminuir aquellos de larga duración de acción y encontrar un agente de inicio de acción más rápido que el de la succinilcolina, usada cada vez menos en adultos por sus múltiples efectos indeseables.

Clasificación

Los BNM se clasifican fundamentalmente según su mecanismo de acción en 2 grupos:

1. Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND): son los más utilizados en terapéutica. Su primer representante fue la d-tubocurarina, pero en la actualidad existen dentro del grupo compuestos con mayores ventajas.
2. Bloqueadores neuromusculares despolarizantes (BNMD): constituyen un grupo reducido de fármacos cuyo uso es cada vez menos frecuente, su principal representante es la succinilcolina (suxametonio) (Tabla 6.9).

Los BNM también pueden ser clasificados de acuerdo con su inicio de acción en 3 grupos:

1. Acción corta (1 a 5 min): succinilcolina y rocuronio.
2. Acción intermedia (2 a 2,5 min): atracurio, vecuronio y mivacurio.
3. Acción larga (3,5 a 5 min): pancuronio, pipecuronio y doxacurio.

Es necesario señalar que el inicio de acción puede estar influido por la potencia del agente, la dosis, el gasto cardíaco (GC) y el flujo sanguíneo muscular, estos dos últimos factores pueden variar con la edad.

Tabla 6.9. Principales características de los anestésicos intravenosos

Fármacos	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Efectos en el sistema nervioso central	Efectos cardiovasculares	Efectos respiratorios	Relajación muscular	Analgesia	Toxicidad
Tiopental	Ácido gamma amino butírico mimético	Inicio de acción: 40 s y duración 30 min (redistribución)	Depresión: sedación e hipnosis, disminuye flujo sanguíneo y metabolismo cerebral eliminado (infusión continua)	Disminución de la tensión arterial (10-20 %)	Apnea broncoconstricción	No	Sí	Hipertensión arterial, taquicardia, depresión respiratoria, broncospasmo y anafilaxia
Propofol	Ácido gamma amino butírico mimético	Inicio de acción: 60 s y rápidamente	Depresión Efectos más potentes que el tiopental	Bradicardia, hipotensión y disminución de la perfusión miocárdica	Apnea	No	No	Dolor en el sitio de inyección, tromboflebitis depresión cardiovascular severa en ancianos
Etomidato	Ácido gamma amino butírico mimético	Inicio de acción 60 s y duración 3-5 min	Similar al tiopental	Similar al tiopental menos depresión	Similar al tiopental menos depresión	No	No	Vómitos, mioclonía, dolor en sitio de inyección, insuficiencia suprarrenal con el uso crónico
Ketamina	Interfiere con la transmisión glutamaérgica	Inicio de acción 60 s y duración 3-5 min	Anestesia disociativa: pérdida de la conciencia, amnesia, inmovilidad, similar al estado cataléptico	Aumento y disminución de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca	Apnea y broncodilatación	No	Sí	Alucinaciones y pesadillas
Diazepam y midazolam	Ácido gamma aminobutírico mimético (redistribución)	Inicio de acción rápido pero menos rápido que el tiopental	Hipnosis, amnesia anterógrada	Depresión moderada de la circulación se acentúa cuando se combina con opioides	Depresión moderada de la respiración Se acentúa cuando se combina con opiodes	Ligera	No	Margen de seguridad mayor que el tiopental Antagonista específico: flumazenil

Factores que modifican el efecto de los bloqueadores neuromusculares

Desequilibrio hidroelectrolítico. La hipopotasemia aumenta el BNM producido por los BNMND y disminuye además la capacidad de la neostigmina (anticolinesterásico) para antagonizar el BNM.

La hiperpotasemia se traduce en una disminución de la sensibilidad a los BNM.

En la deshidratación severa se produce un aumento de la concentración del BNM presente en el plasma, potenciándose sus efectos.

Desequilibrio ácido-base. Las alteraciones del equilibrio ácido-base interfieren en el BNM por varios mecanismos: alteraciones en la unión a proteínas plasmáticas, cambios en la distribución de electrólitos y liberación de acetilcolina.

Durante la anestesia es cuando más frecuentemente pueden producirse cambios agudos en el balance ácido-base. La hiperventilación moderada que ocasiona la ventilación mecánica produce habitualmente una alcalosis respiratoria y la hipoventilación que puede presentarse al término del acto quirúrgico, por efecto residual de los opiáceos o por los BNM, se asocia con acidosis respiratoria.

Generalmente se acepta que la acidosis respiratoria antagoniza el efecto de la succinilcolina, mientras que la alcalosis respiratoria lo potencia. Por el contrario los efectos de la d-tubocurarina, el pancuronio, y el vecuronio son potenciados por la acidosis respiratoria. La duración de acción del atracurio se prolonga con la acidosis pues su eliminación (ver farmacocinética de BNMND) está retardada por el pH bajo, aunque esto no tiene significación clínica relevante.

Tanto la acidosis respiratoria como la alcalosis metabólica disminuyen el efecto antagonista de los agentes anticolinesterásicos; esto significa que ante una hipoventilación en la sala de recuperación puede ser imposible revertir el bloqueo residual de los BNMND lo que puede agravarse cuando se usan opiáceos (deprimen el centro respiratorio) (Tabla 6.10).

Hipotermia. La hipotermia puede disminuir el metabolismo y la excreción de los BNM. Los requerimientos de tubocurarina, pancuronio, vecuronio y atracurio están disminuidos y esto puede hacerse extensivo al resto del grupo. Para el caso del atracurio se debe a una disminución de la degradación de Hofmann (ver farmacocinética de BNMND).

Estómago lleno. Probablemente la única situación clínica que requiere de un breve inicio de acción del BNM, es en aquellos casos de urgencia donde se requiere una inducción rápida y el paciente está con el estómago lleno. En el resto de los casos, el inicio de acción de los BNM es un factor secundario y toda anestesia en situación electiva puede ser inducida por BNMND independiente de su inicio de acción, tanto para la intubación como para el mantenimiento de la relajación.

Alteraciones hemodinámicas. Ver efectos farmacológicos de los BNMND sobre el sistema cardiovascular.

Fallo renal y/o hepático. Ver propiedades farmacocinéticas de los BNMND

Tabla 6.10. Bloqueadores neuromusculares disponibles para uso clínico

Bloqueadores no despolarizantes	
Compuestos bencilisoquinolínicos	Alcuronio
	Atracurio
	Cisatracurio
	Dimetiltubocurarinio
	Doxacurio
	Mivacurio
	Tubocuranina
Compuestos aminoesteroides	Pancuronio
	Pipecuronio
	Rocuronio
	Vecuronio
Aminas cuaternarias	Galamina
Bloqueadores no despolarizantes	
Decametonio	
Suxametonio (succinilcolina o succinildicolina)	

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes

El primer fármaco de este grupo empleado en clínica fue la d-tubocurarina, de origen natural y considerado como el principio activo del curare. En la actualidad este compuesto se ha desplazado por derivados sintéticos que incluyen al pipecuronio, doxacurio, mivacurio, rocuronio y cisatracurio entre otros.

Mecanismo de acción. El advenimiento de modernas técnicas fisiológicas permitió discernir que los BNM ejercen diversas acciones en el receptor nicotínico de la placa motora terminal.

Con las concentraciones de tubocurarina utilizadas en la práctica clínica se observa reducción de la frecuencia de apertura del canal iónico acoplado al

receptor nicotínico sin afectación de otras propiedades como la conductancia y el tiempo medio de apertura, esto se manifiesta en una disminución de la amplitud del potencial possináptico excitatorio, lo que impide que se genere el potencial de acción muscular.

El bloqueo causado por los BNMND se revierte tras el aumento de los niveles de acetilcolina en la placa motora terminal, lo que sugiere un antagonismo de tipo competitivo; sin embargo, con dosis elevadas de tubocurarina el bloqueo no logra revertirse con la administración de anticolinesterásicos, sino que paradójicamente puede agravarse, por tanto, se comportaría como un antagonista no competitivo. En dosis habituales solo se observa el antagonismo de tipo competitivo.

Además de las acciones possinápticas, la tubocurarina y otros fármacos del grupo pueden actuar sobre receptores nicotínicos presinápticos, inhibiendo la liberación de acetilcolina durante la estimulación repetitiva de las terminaciones nerviosas y esto pudiera ser responsable del decaimiento tetánico que se observa tras la administración de algunos derivados.

Efectos farmacológicos. Los efectos farmacológicos de estos agentes se deben principalmente a la parálisis de la musculatura esquelética, acción común para todos los fármacos de este grupo, a esta se suman otras acciones sobre los ganglios autónomos, los mastocitos y los receptores muscarínicos de diversos tejidos.

Efectos sobre el músculo esquelético. Cuando se administran por vía i.v., los efectos aparecen rápidamente. Se observa una debilidad motora inicial que progresa hasta la parálisis muscular. Es necesario destacar que todos los músculos no se afectan con la misma rapidez; el bloqueo sigue la siguiente secuencia: músculos extrínsecos oculares y faciales, músculos del cuello, extremidades y tronco, y músculos intercostales y diafragma, lo que conduce a la apnea. La muerte aparece por hipoxia secundaria a la parálisis respiratoria periférica. Pueden aparecer convulsiones terminales por asfixia, pero son débiles debido a la parálisis muscular.

La recuperación de los músculos se produce en orden inverso a su parálisis, es decir, el diafragma es el primero en recuperar su función. Estos compuestos tienen como característica particular la reversión de sus efectos paralizantes por los anticolinesterásicos.

Efectos sobre el sistema cardiovascular. Los efectos cardiovasculares de los BNMND se deben a la combinación de factores que incluyen acción sobre receptores muscarínicos, ganglios autónomos y mastocitos (debido a la liberación de histamina).

Bloqueo de receptores muscarínicos (efecto anticolinérgico). Se manifiesta clínicamente por taquicardia.

El margen de seguridad de los BNM en relación con el bloqueo de receptores muscarínicos se mide por la relación dosis DE50 para el bloqueo vagal/ dosis DE95 para BNM. La dosis DE50 para el bloqueo vagal corresponde a la dosis relajante necesaria para elevar en 50 % la FC. Mientras mayor sea la relación DE50 para el bloqueo vagal/dosis DE95 para el BNM, menor es el efecto anticolinérgico (Tabla 6.11).

El pancuronio. Es un BNM de larga duración empleado en la actualidad tiene efecto anticolinérgico en dosis clínica, por lo que la tendencia es a ir reemplazándolo poco a poco por el pipecuronio que no tiene dicho efecto. EL doxacurio carece también de efecto anticolinérgico y en el rocuronio solo se manifiesta cuando se administra en dosis superiores a las necesarias.

Tabla 6.11. Efectos de las alteraciones del equilibrio ácido-base y electrolítico sobre el bloqueo neuromuscular y el antagonismo por anticolinesterásicos

Desequilibrio ácido-base y electrolítico	Bloqueadores neuromusculares	Antagonistas
Hipopotasemia	Potencia el bloqueo	Retarda el antagonismo
Hiperpotasemia	Antagoniza el bloqueo	-
Acidosis metabólica	Antagoniza el bloqueo	-
Acidosis respiratoria	Potencia el bloqueo	Retarda el antagonismo
Alcalosis metabólica	-	Retarda el antagonismo
Alcalosis respiratoria	-	-

Es necesario destacar que la ausencia de efecto anticolinérgico y simpaticomimético de algunos BNMND hace que se manifieste la bradicardia producida por algunos agentes con los cuales se combinan en anestesia, por ejemplo los opiáceos a altas dosis y el etomidato.

Bloqueo ganglionar (efecto ganglioplejico). Produce hipotensión arterial. Efecto muy frecuente observado con agentes que ya no se utilizan por las alteraciones hemodinámicas que producen. La d-tubocurarina y el alcuronio producen este tipo de bloqueo, asociado a la liberación de histamina que agrava la hipotensión arterial.

Aumento de la liberación de noradrenalina o inhibición de su recaptación (efecto simpaticomimético). Se manifiesta clínicamente por HTA.

Este efecto es solo significativo con el pancuronio y se observa especialmente al realizar intubaciones endotraqueales, en la anestesia i.v. insuficiente, y cuando se combina con fármacos como el halotano y los ATC.

Liberación de histamina (efecto vasodilatador). Produce hipotensión arterial. El margen de seguridad de los BNM en relación con la liberación de histamina se mide por la razón dosis DE50 para la liberación de histamina/dosis DE95 para BNM. La dosis DE50 para la liberación de histamina corresponde a la dosis relajante que en 50 % de los casos incrementa las tasas de histamina al doble de las concentraciones habituales, al ser administrados de forma rápida. Mientras mayor sea la relación anteriormente mencionada menor liberación de histamina provocará el BNM (Tabla 6.12).

De forma general se puede señalar que desde el punto de vista hemodinámico, los BNM más seguros son, dentro de los de larga duración, el pipecuronio y el doxacurio, aunque los limita el tiempo de inicio de acción (3 a 5 min); y, dentro de los de duración intermedia, el vecuronio y el rocuronio, este último con la ventaja agregada de un corto inicio de acción (90 s, 30 s más que la succinilcolina que es el BNM más rápido).

El atracurio y el mivacurio, en dosis clínica, producen leve liberación de histamina, lo que es totalmente inocuo en pacientes normales, pero puede resultar peligroso en pacientes con labilidad hemodinámica.

El pancuronio, en dosis clínica, produce taquicardia, efecto que puede verse potenciado en pacientes hipovolémicos o previamente taquicárdicos.

Otros efectos farmacológicos. Sobre la PIO. Casi todos los BNMND disminuyen la PIO por disminución de la presión ejercida por los músculos extraoculares sobre el globo ocular. Algunos no la modifican en forma significativa. Aquellos como la tubocurarina, que comprometen la presión arterial, disminuyen más la PIO que aquellos que no la comprometen como el vecuronio, atracurio y rocuronio, al sobreañadirse un efecto circulatorio que puede disminuir la formación del humor acuoso.

El rocuronio no tiene efecto significativo sobre la PIO y debido a su corto inicio de acción puede ser una alternativa en el manejo de pacientes con heridas oculares perforantes.

Sobre la PIC. En términos generales, los BNM que más liberan histamina y que producen más hipotensión arterial, tienen mayor potencial de elevar la PIC. El vecuronio como bloqueador de acción intermedia y el pipecuronio y doxacurio como bloqueadores de larga duración son los más indicados en pacientes con afecciones neuroquirúrgicas.

Sobre la presión intragástrica. Se ha descrito que el pancuronio, el vecuronio y el rocuronio producen aumento de la presión del esfínter esofágico inferior, en tanto que el atracurio no la modifica.

Farmacocinética. Absorción. Todos se absorben escasamente y de forma irregular por v.o., la absorción muscular es buena, aunque se emplean generalmente por vía i.v.

Tabla 6.12. Relación dosis DE50 para bloqueo vagal/dosis DE95 para bloqueo neuromuscular

Droga	Dosis DE95 bloqueo neuromuscular (mg/kg)	Dosis DE50 bloqueo vagal (mg/kg)	Relación DE50 BV/ DE95 bloqueo neuromuscular
d-tubocurarina	0,50	0,83	0,6
Pancuronio	0,06	0,18	3
Rocuronio	0,30	2,10	7
Atracurio	0,25	4,00	16
Vecuronio	0,05	1,00	20

Distribución. Limitada. No atraviesan con facilidad las membranas celulares incluida la barrera hematoencefálica, por lo que no alcanzan el SNC.

Metabolismo y eliminación. La mayoría de estos fármacos no se metabolizan de forma importante con excepción del atracurio que se metaboliza por 2 mecanismos fundamentales: hidrólisis del éster y degradación de Hofmann, esta no es más que una reacción química por la cual un compuesto de amonio cuaternario puede ser convertido en amonio terciario, bajo determinadas condiciones de temperatura y alcalinidad. La reacción ocurre a temperatura y pH corporal, aunque es significativamente más rápida en pacientes con alcalosis. De esta reacción el atracurio genera un metabolito, la laudanosina, que carece de actividad bloqueadora pero puede ser epileptogénica en dosis altas en animales de experimentación (no se ha demostrado este efecto en humanos). El cisatracurio sufre también este tipo de degradación, pero es menos intensa que la del atracurio, y la laudanosina producida es mucho menor (Tablas 6.13 y 6.14).

Reacciones adversas. La mayoría de los efectos indeseables de estos agentes son el resultado de sus propios efectos farmacológicos, es decir son efectos colaterales inherentes a su mecanismo de acción. Estos efectos son menos frecuentes con los compuestos más recientes, estos se consideran más seguros, aunque puede haber sus excepciones, como es el caso del rapacuronio, BNMND de aparición reciente en el mercado y al cual se le ha atribuido una alta frecuencia de broncospasmo que puede poner en peligro la vida del paciente.

Dentro de los efectos adversos está la hipotensión arterial causada por la d-tubocurarina debido al bloqueo ganglionar y a la liberación de histamina. Otra reacción importante es la taquicardia producida por el pancuronio debido a sus acciones antimuscarínicas y simpaticomiméticas.

Tabla 6.13. Relación dosis DE50 para la liberación de histamina/dosis DE50 para bloqueo neuromuscular

Droga	Dosis DE95 bloqueo neuromuscular (mg/kg)	Dosis DE50 liberación de histamina (mg/kg)	Relación DE50 LH/ DE95 bloqueo neuromuscular
d-tubocurarina	0,50	0,3-0,5	0,6-1,0
Atracurio	0,28	0,3-0,5	1,0-2,0
Mivacurio	0,08	0,2 - 0,25	2,0-3,0
Doxacurio	0,025	0,08	4,0

Tabla 6.14. Vías principales de eliminación de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y sus usos en hepatopatías y nefropatías

Droga	Vía principal de	Uso en hepatopatía eliminación/vía alternativa	Uso en nefropatía
Mivacurio	Hidrólisis e hígado	Sí: aun si es muy severa	Sí
Atracurio	Eliminación de Hofmann e hidrólisis	Sí	Sí
Vecuronio	Hígado y riñon: vía alternativa	Sí: pero duplica la vida media	Sí: pero sufre una pequeña acumulación
Rocuronio	Hígado y riñon: vía alternativa	Sí: pero duplica la vida media	Sí: pero sufre una pequeña acumulación
d-tubocuranina	Riñón e hígado: vía alternativa	Sí: si los riñones funcionan	Sí: pero sufre una pequeña acumulación
Pancuronio	Riñón e hígado: vía alternativa	Sí: si los riñones funcionan	No
Pipecuronio	Riñón	Sí: si los riñones funcionan	No
Doxacurio	Riñón	Sí: si los riñones funcionan	No

El atracurio aunque presenta escasos efectos cardiovasculares puede producir aumento de la liberación de histamina, cuando se administra en dosis altas, la que se manifiesta por enrojecimiento que se extiende desde el sitio de inyección por todo el brazo, cuello, cara hasta la parte superior del tórax; raramente se asocia con manifestaciones sistémicas. Esta reacción es más frecuente cuando se administra después del tiopental, por lo que se ha sugerido que el precipitado que forman ambas sustancias podría ser el responsable; se aconseja limpiar la vía venosa con suero salino entre la administración de un compuesto y el otro.

Interacciones. Los efectos bloqueadores de estos agentes tienen relevancia fundamentalmente en el posoperatorio inmediato si quedan cantidades residuales de ellos. Algunos antimicrobianos, especialmente los aminoglucósidos, pueden aumentar la intensidad del bloqueo, que no puede ser revertido eficazmente por los agentes anticolinesterásicos.

Los AL, los antiarrítmicos y los antagonistas del calcio, pueden también potenciar los efectos bloqueadores, sobre todo en aquellos casos donde la neurotransmisión de la unión neuromuscular está gravemente comprometida, por ejemplo en la miastenia grave

Los anestésicos generales inhalados, fundamentalmente el halotano y el enflurano, potencian notablemente la intensidad y la duración del BNM.

Aplicaciones terapéuticas

Estos fármacos son especialmente útiles en la inducción y el mantenimiento de la relajación muscular en intervenciones quirúrgicas. La parálisis muscular que producen permite reducir las dosis de anestésicos generales.

Se emplean en ocasiones para permitir la oxigenación adecuada de pacientes en unidades de cuidados intensivos, sobre todo en aquellos que presentan el síndrome de distrés respiratorio del adulto, aunque aquí la forma de empleo difiere de la de su uso tradicional (anestesia), ya que la administración se prolonga durante días e incluso semanas; esto puede conllevar a una prolongación de la duración del efecto, a una recuperación lenta del bloqueo y a un retraso en la desconexión al respirador.

Permiten también controlar algunos tipos de convulsiones, especialmente las que se observan en el tétanos, y facilitan la ventilación mecánica en situaciones en que esta se hace necesaria.

Con el advenimiento de nuevos fármacos la seguridad de estos agentes ha aumentado. La d-tubocurarina y el pancuronio se usan cada vez menos.

El conocimiento de sus inicios de acción permite una selección en función de la intervención que se vaya a realizar. Si se prevé una intervención de corta duración (menos de 15 min) es de elección el mivacurio, si es de duración intermedia (30 min) se elegiría el atracurio, el vecuronio o el rocuronio, y para intervenciones de larga duración (más de 90 min) se utilizaría el pipecuronio y el doxacurio. No obstante, estas ventajas, es necesario considerar los precios notablemente superiores de estos agentes bloqueadores, aspecto que no debe dejar de ser valorado a la hora de seleccionarlos.

Fármacos bloqueadores despolarizantes

En la actualidad de este grupo solo se utiliza la succinilcolina o suxametonio, pues a pesar de la variedad y gravedad de los efectos indeseables que produce, no ha podido lograrse un agente BNM con un inicio de acción tan rápido (60 s), solo se le aproxima el rocuronio (90 s) (ver BNMND). Este fármaco se ha utilizado tradicionalmente para la inducción rápida sobre todo en pacientes con riesgo de aspiración; no obstante, el rocuronio constituye una droga alternativa en aquellos casos donde se contraindique el uso de esta.

Mecanismo de acción. La succinilcolina activa los receptores nicotínicos de la placa motora terminal y produce apertura del canal de sodio similar a la acción de la acetilcolina; sin embargo, no es hidrolizada por la acetilcolinesterasa, por lo que sus concentraciones se mantienen elevadas por más tiempo en la unión neuromuscular; como consecuencia, la despolarización, tiene mayor duración y se acompaña de estimulación repetitiva que causa fasciculaciones musculares transitorias, seguidas de bloqueo de la transmisión con parálisis muscular. La acetilcolina liberada se une a receptores de una placa motora ya despolarizada (no se genera potencial possináptico excitatorio) y por tanto no hay potencial de acción muscular.

A diferencia de los BNMND, la administración de dosis altas de anticolinesterásicos provoca, al inhibir la enzima acetilcolinesterasa, una elevación persistente de la concentración de acetilcolina en la placa motora que puede potenciar el BNM causado por la succinilcolina; por esta razón los agentes anticolinestérasicos no se utilizan para revertir el bloqueo causado por BNMD e incluso pueden empeorarlo.

Efectos farmacológicos. Efectos sobre el músculo esquelético. La administración de succinilcolina

se acompaña de fasciculaciones musculares que se observan en tórax y abdomen, en individuos con gran masa muscular pueden observarse también en las extremidades inferiores. Luego se afectan el resto de los músculos hasta producirse, al cabo de los 2 min, parálisis completa que puede mantenerse hasta 5 min o más. Los efectos de este agente, a diferencia del decametonio (fármaco de este grupo que ya no se emplea), son breves debido a su rápida hidrólisis en el plasma.

Efectos sobre el sistema cardiovascular. Se dividen en autonómicos y hemodinámicos. Los primeros se producen por semejanza estructural con la acetilcolina (agonista inespecífico de receptores nicotínicos y muscarínicos) e incluyen: taquicardia: efecto frecuente, sobre todo en adultos jóvenes y bradicardia sinusal (muy común en edades extremas de la vida, puede ser severa y llegar a la asistolia, cuando se administra en dosis repetida. Puede prevenirse con atropina).

Los hemodinámicos incluyen hipotensión arterial debida probablemente a la estimulación ganglionar, se observa fundamentalmente cuando se administra en infusión.

Otros efectos. Salivación. Derivada de su efecto parasimpaticomimético.

Liberación de histamina. Efecto leve, por lo que es infrecuente la hipotensión arterial.

Aumento de los niveles plasmáticos de potasio (hiperpotasemia). La succinilcolina en adultos normales puede aumentar los niveles plasmáticos de potasio de 0,3 a 0,5 mEq/L, y un poco menos en los niños; sin embargo, en determinadas situaciones (quemados, trauma muscular masivo, accidentes vasculares, trauma medular, enfermedades desmielinizantes o inmovilidad prolongada) pueden obtenerse niveles de hasta 11 mEq/L, lo que conlleva a arritmias ventriculares severas y paro cardíaco.

Efectos sobre la PIO. La succinilcolina aumenta la PIO de 5 a 10 mm Hg, esto puede ser un inconveniente en pacientes con glaucoma mal controlado o en heridas perforantes oculares. Este efecto comienza al minuto de administrado el agente, con un pico máximo entre los 2 y 4 min y se mantiene hasta los 6 o 10 min. Este aumento de la PIO se debe en parte al efecto del agente sobre la musculatura externa del ojo y en parte a su acción sobre la musculatura intraorbitaria, pues se ha comprobado un aumento de la PIO a pesar de la desinserción de todos los músculos extraoculares.

Efectos sobre la PIC. La succinilcolina produce un pequeño y transitorio aumento de la PIC, especialmente en pacientes con hipertensión intracraneana persistente; sin embargo, el más rápido control de la vía aérea y la reducción del período de apnea, al usar este fármaco contrarresta este efecto. También ha demostrado eficacia en la prevención de los aumentos de la PIC producido por aspiración traqueal.

Efecto sobre la presión intragástrica. La succinilcolina produce un aumento transitorio de hasta 40 cm H_2O de la presión intragástrica, que pudiera propiciar la regurgitación, pero a su vez provoca un gran aumento de la presión del esfínter esofágico inferior, esto hace que por sí sola aumente la presión de barrera y se evite la regurgitación.

Propiedades farmacocinéticas. Este agente se administra por vía i.v. El efecto máximo se alcanza a los 2 min y desaparece a los 5 min, por lo que si se desea prolongar el bloqueo debe administrarse en forma de infusión continua.

La principal vía de eliminación de la succinilcolina es la hidrólisis por butirilcolinesterasas o pseucolinesterasa plasmática. El metabolito producto de la hidrólisis tiene leve acción bloqueadora (succinilmonocolina).

La existencia de pseucolinesterasa atípica o el déficit de esta enzima, implica una prolongación del efecto del fármaco, con parálisis mantenida que se manifiesta clínicamente por una apnea de larga duración. Algunos pacientes con enfermedad hepática y los recién nacidos, pueden presentar actividad reducida de la pseudocolinesterasa plasmática, lo que se manifiesta en un BNM prolongado.

Reacciones adversas. Las reacciones más graves incluyen paro cardíaco (situaciones que propician un aumento excesivo del potasio extracelular), hipertermia maligna (cuando se administra con anestésicos inhalados como el halotano), *shock* anafiláctico (más frecuente que con cualquier otro relajante muscular) y parálisis prolongada (más allá de 2 h, debido a un déficit de butirilcolinesterasa o a la existencia de una forma atípica de la enzima).

Otras reacciones frecuentes pero menos graves. Dolores musculares (más frecuente en el período posoperatorio y en individuos que no realizan ejercicios físicos), aumento de la PIO y bradicardia (por activación de receptores muscarínicos, puede prevenirse con atropina).

Contraindicaciones. Pacientes con déficit de colinesterasas o con formas atípicas de la enzima y las situaciones que generan aumento del potasio extracelular como quemaduras, paraplejía, traumatismos con aplastamiento, infecciones graves que evolucionan con destrucción hística, etc.

Indicaciones terapéuticas. Situaciones clínicas que precisan relajación intensa de corta duración. Determinadas intervenciones quirúrgicas, manipulaciones ortopédicas (reducción de luxaciones) y en la intubación endotraqueal.

La succinilcolina, no debe emplearse como BNM de rutina, los BNMND pueden sustituirla en la mayoría de las situaciones; no obstante, puede considerarse de elección en pacientes con riesgo de aspiración gástrica, pacientes con reserva cardiorrespiratoria limitada, recién nacidos y ancianos.

Bibliografía

Goodman and Gilman (1996): En Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw- Hill. Interamericana, México, DF, 9na. ed.

Flórez, J., J.A. Armijo y A. Mediavilla (1997): Farmacología humana. Masson S.A Ediciones científicas y técnicas, Barcelona, 3ra ed.

Bowman, W.C. y M.J. Rand (1984): Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. Edición Revolucionaria, La Habana, 2da ed.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Editorial Churchill Livingtone. Mason-Little, Brown, SA, 4ta ed.

Guyton, A y Guyton-Hall (1996): Tratado de fisiología médica. Editorial McGraw-Hill Interamericana, México DF, tomo III, 9na ed.

Litter, M. (1986): Farmacología experimental y clínica. Editorial El Ateneo, 7ma. ed.

Velásquez (1993): Farmacología. Editorial McGraw-Interamericana, México DF, 16ª ed.

The virtual anaesthesia textbook. http: // www.virtual-anaesthesia-textbook.com

(1999): "The International Journal of Anaesthesia. ISSN" 1361-8245.

Talenian, D.L. (1997): Los anestésicos locales. Beneficios y usos. Ed. Lippincott-Raven. Vol. 25

Álvarez, J.A., R. Bustamante y F. González (2000): Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Editorial Libro del año,. Madrid, pp. 621-627.

PARTE 2

Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular

Capítulo 7

Hipertensión arterial

Juan A. Furones Mourelle

Antihipertensivos

Las enfermedades cardiovasculares, como el infarto agudo del miocardio y la enfermedad cerebrovascular, son las principales causas de muerte en países desarrollados y en países como Cuba con un cuadro de salud similar, debido a su sistema sanitario y logros sociales.

La HTA, el tabaquismo y la hipercolesterolemia son los factores de riesgos más importantes para sufrir un evento cardiovascular mayor. La HTA es el principal factor de riesgo de la enfermedad cerebrovascular, esto hace que desde un enfoque epidemiológico, solo puede considerarse que una intervención sanitaria es efectiva en esta, cuando se logra disminuir las tasas de incidencia y de mortalidad de la enfermedad cerebrovascular.

La HTA es un motivo de consulta frecuente, dado que su prevalencia es alta, se estima que entre 20 y 30 % de la población mundial la padece. Es más frecuente en las áreas urbanas, en los hombres hasta la 4ta. o 5ta. décadas de la vida y en los mayores de 60 años, donde predomina la HTA sistólica aislada (PAS > 160 mm Hg y PAD < 90 mm Hg). En Cuba, la prevalencia se estima entre 28 y 32 % de la población adulta, por lo que constituye un importante problema de salud, al calcularse que más de 3 millones de cubanos son hipertensos.

Se necesitan diseñar y aplicar estrategias de prevención primaria, para evitar que las personas se conviertan en hipertensas, así como medidas de prevención secundarias que permitan que el hipertenso mantenga cifras de presión arterial normales y sin complicaciones como consecuencia del descontrol. A veces diseñar estas estrategias se hace difícil, dado que la etiología de la HTA no se conoce en la mayoría de los enfermos.

Factores patogénicos de la hipertensión arterial

Entre 5 y 10 % de los pacientes hipertensos se puede identificar una enfermedad que causa la HTA. Las enfermedades renovasculares, las alteraciones endocrinas, los estrechamientos de la aorta y los tumores secretores de sustancias vasoconstrictoras son las causas más frecuentes de elevación anormal de tensión arterial. La HTA en la que se identifica una enfermedad como factor causal se denomina hipertensión secundaria.

En la gran mayoría de los hipertensos no se puede identificar enfermedades que expliquen su HTA, por lo que se denomina hipertensión esencial, que constituye más de 90 % de los pacientes. En estos casos, se han identificado alteraciones de origen desconocido que afectan los mecanismos que regulan la presión arterial (Fig. 7.1). Cada uno de estos factores no está exento de contradicciones, esto se puede apreciar porque de 20 a 30 % de los pacientes con HTA esencial se han encontrado niveles de renina plasmáticos bajos y elevación de la secreción de mineralocorticoides. La disociación entre niveles de renina y aldosterona pudiera ser la explicación, que los diferentes factores causales influyen con distintos niveles de intensidad entre los pacientes y consecuentemente el término HTA esencial, no refleja el carácter multifactorial de este tipo de hipertensión. El enfoque multifactorial en su etiología, constituye un reto para aplicar las intervenciones sanitarias destinadas al control de la tensión arterial, que permitan evitar las complicaciones cardiovasculares.

Mecanismos de control de la presión arterial

La tensión arterial es el resultado de 2 factores opuestos: el GC y la RVP. A su vez, estos parámetros fisiológicos dependen de la FC, el volumen sistólico y el volumen sanguíneo circulante.

En individuos normales y en hipertensos el GC y la RVP son controlados por dos mecanismos que se superponen, los barorreflejos y el sistema renina angiotensina aldosterona (Fig. 7.2).



Fig. 7.1. Principales factores etiológicos de la hipertensión arterial esencial.

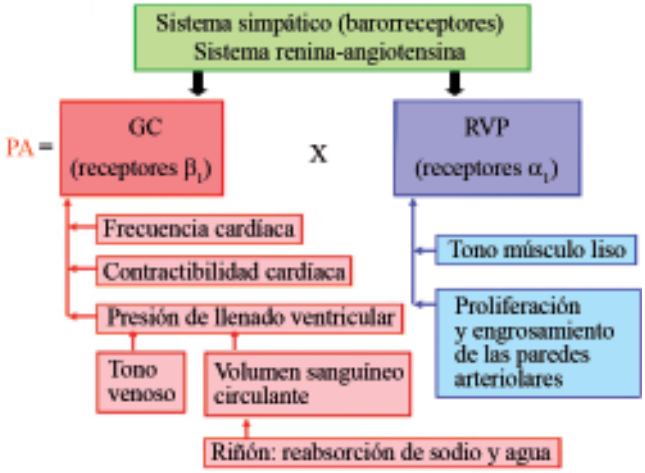


Fig. 7.2. Principales factores que determinan y regulan la presión arterial.

Los barorreflejos involucran al sistema nervioso simpático y son los responsables de las regulaciones rápidas de la tensión arterial. Al disminuir estos barorreceptores del arco aórtico y del seno carotídeo, envían impulsos a los centros cardiovasculares espinales, lo que induce la activación del sistema simpático y la inhibición del sistema parasimpático y provoca un aumento del GC y de la RVP, con el consecuente incremento de la tensión arterial.

El sistema renina angiotensina aldosterona controla la tensión arterial de manera prolongada al regular el volumen sanguíneo circulante. El riñón responde a los decrementos de la tensión arterial con liberación de renina, enzima que es responsable de convertir el angiotensinógeno en angiotensina I, que posteriormente es transformada por la convertasa en angiotensina II, el más potente vasoconstrictor endógeno. La angiotensina II, estimula la secreción de aldosterona, que provoca una estimulación de la reabsorción de sodio renal, que conduce a un aumento de volumen sanguíneo circulante y de la tensión arterial.

La mayoría de los medicamentos antihipertensivos actúan disminuyendo el GC, la RVP o el volumen plasmático (Fig. 7.3).

Objetivos y tipos de tratamientos de la hipertensión arterial

El principal propósito de la prevención y del tratamiento de la HTA es reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Para alcanzar dicho objetivo, se deben obtener otros intermedios como son el control adecuado de la tensión arterial y de otros factores de riesgo, así como mejorar o revertir el daño de órgano diana.

Para alcanzar estos objetivos la terapéutica actual de la HTA cuenta con las estrategias de los cambios de estilos de vida (tratamiento no farmacológico) y del tratamiento farmacológico o medicamentoso.

Los cambios de estilos de vida consisten en modificar todos aquellos factores de riesgos que pueden elevar la tensión arterial, la morbilidad y la mortalidad cardiovascular o puedan interferir en la eficacia de los medicamentos (Fig. 7.4). Estas medidas cuando se realizan en población sana, constituyen la prevención primaria. Los pacientes deben ser muy estimulados para cumplir con estas, en particular en aquellos que presentan otros factores de riesgos como la diabetes y las dislipidemias, así como los hipertensos de la tercera edad.

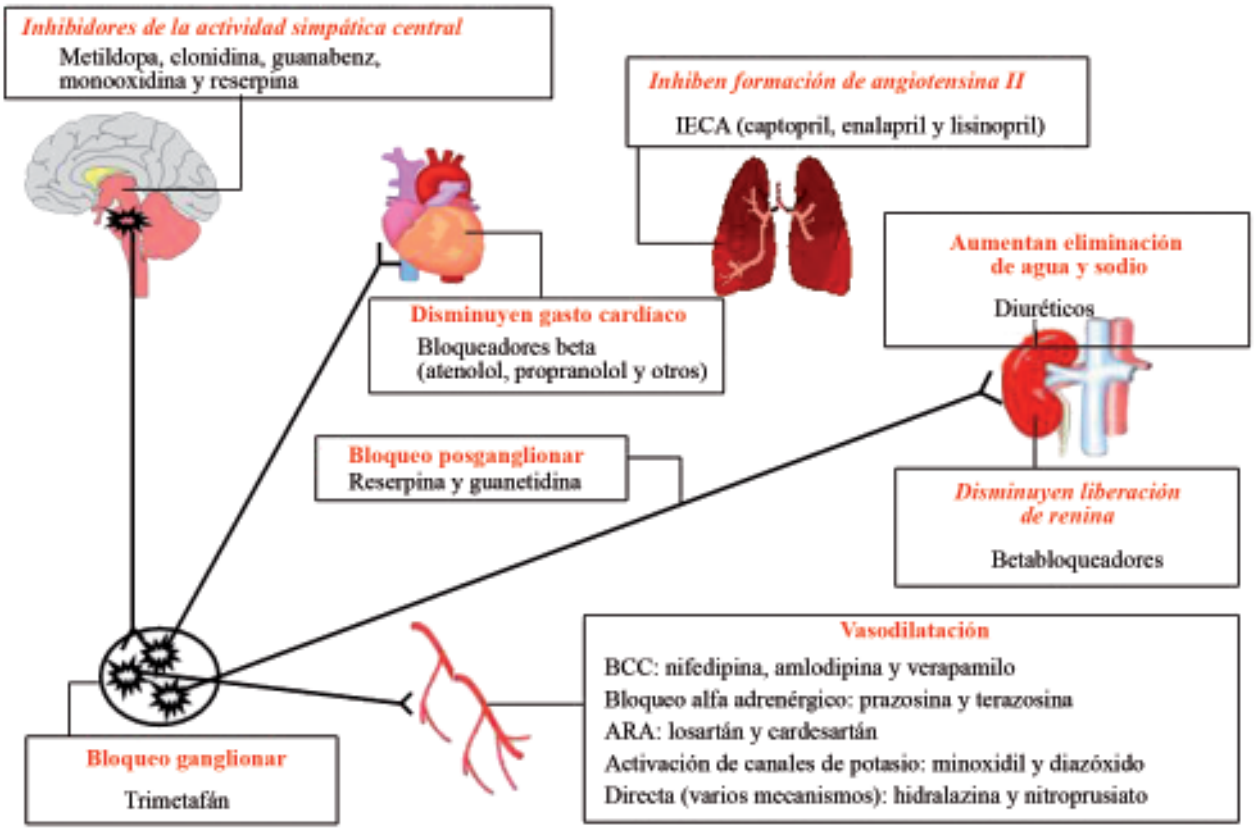


Fig. 7. 3. Principales sitios de acción de los medicamentos antihipertensivos.

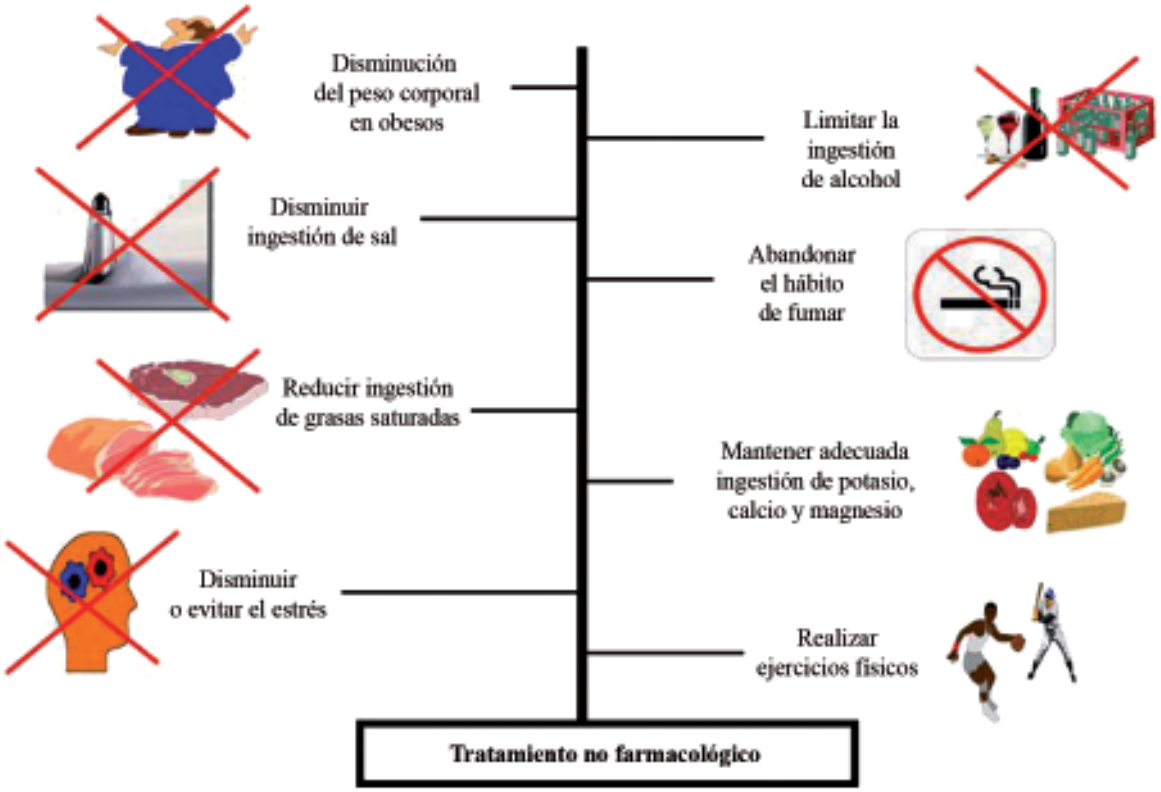


Fig. 7.4. Modificación de los estilos de vida en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Las modificaciones del estilo de vida pueden controlar la tensión arterial en más de 25 % de hipertensos. Aún cuando no logren su control adecuado, ellas pueden reducir las dosis y el número de medicamentos necesarios para normalizar las cifras de tensión arterial. El principal inconveniente es la dificultad con que el paciente las practique y que las mantenga, por esta razón, se necesita que el equipo de salud estimule su cumplimiento a través de la educación del paciente y de su entorno familiar.

En la actualidad se disponen de diferentes tipos de medicamentos antihipertensivos, los cuales disminuyen eficazmente la tensión arterial, pero no todos han logrado reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a HTA, lo que determina que los grupos farmacológicos sean considerados como de primera o de segunda línea en el tratamiento antihipertensivo (Fig. 7.5).

Las evidencias disponibles de intervenciones específicas para la prevención primaria en personas con tensión arterial elevada son:

1. Los estudios prospectivos demuestran que los cambios de estilo de vida reducen la tensión arterial, pero no hay suficientes evidencias científicas que reduzcan la morbilidad y mortalidad.
2. Revisiones sistemáticas han encontrado buenas pruebas científicas que el tratamiento medicamentoso reduce la tensión arterial.
3. Ensayos clínicos con medicamentos antihipertensivos han comprobado una mayor disminución de la tensión arterial comparado con ensayos clínicos de cambios de estilos de vida, aunque no existen estudios que los comparen entre sí.
4. Revisiones sistemáticas han encontrado que el principal determinante del beneficio del tratamiento antihipertensivo es el pretratamiento del riesgo absoluto de la enfermedad cardiovascular, el cual depende o no de la presencia de diferentes factores de riesgo.
5. Existe fuerte evidencia de los efectos beneficiosos sobre la morbilidad y mortalidad para los diuréticos, bloqueadores beta y los IECA de angiotensina.
6. No se disponen de pruebas científicas directas del beneficio de disminuir la tensión arterial por debajo de 140/ 90 mm Hg.

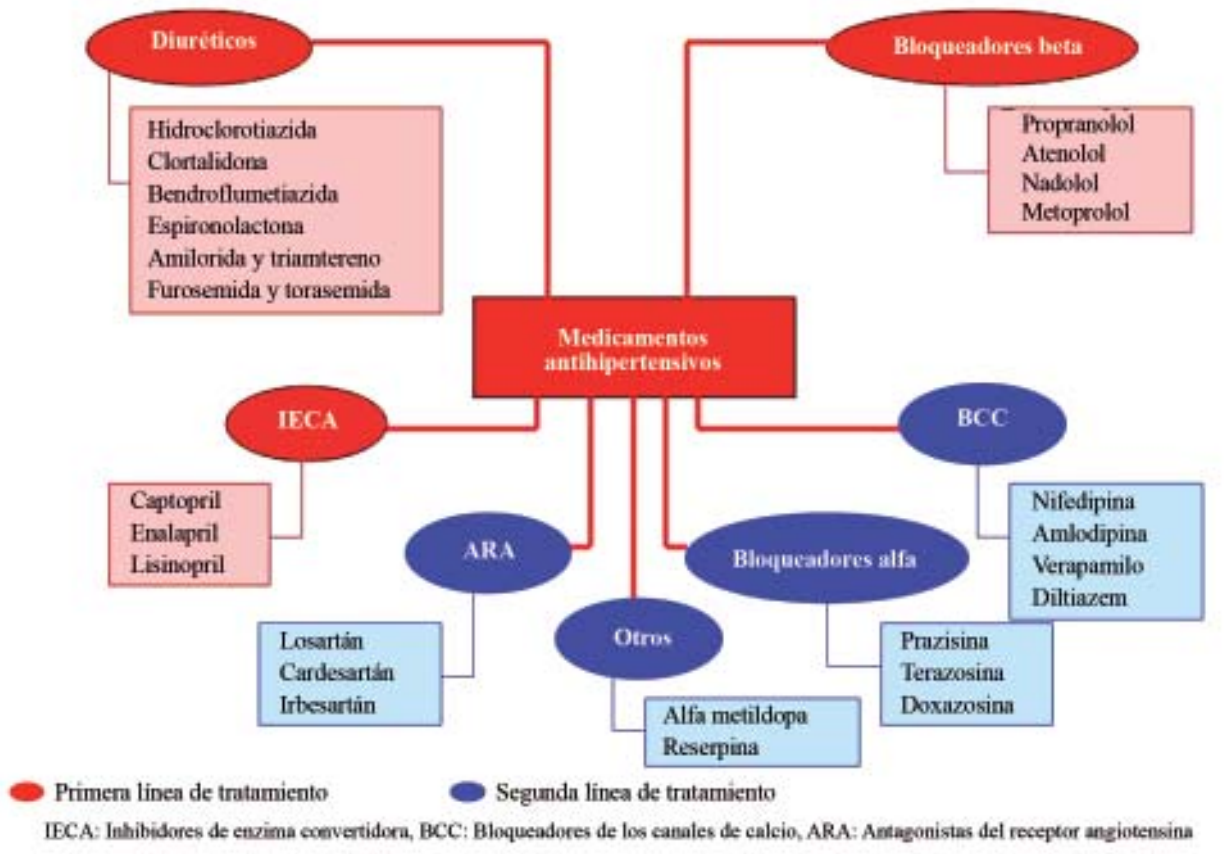


Fig. 7.5 Prioridad de selección de los grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial.

7. Revisiones sistemáticas han demostrado que en personas mayores de 60 años con PAS mayor que 160 mm Hg, la disminución de la PAS reduce la mortalidad total y los eventos cardiovasculares fatales y no fatales.

Nota. Prevención primaria: atención a largo plazo de personas con incremento del riesgo (factores de riesgo presentes: edad, fumar, sexo masculino, obesidad, aumento de las LDL-colesterol, tensión arterial elevada, diabetes mellitus, antecedente familiar de enfermedad cerebrovascular y sedentarismo) pero sin evidencia de enfermedad cardiovascular.

Efectividad del tratamiento farmacológico

Los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores beta adrenérgicos son los grupos de fármacos que han demostrado más sólidamente, ser capaces de alcanzar el propósito del tratamiento de la HTA, ya que en diferentes metaanálisis y ensayos clínicos se ha comprobado que reducen la tensión arterial, 38 % el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular y 16 % el de infarto del miocardio, así como una disminución en 13 % de la mortalidad total. Esto significa que ambos grupos de medicamentos controlan la tensión arterial elevada y prolongan la supervivencia del paciente hipertenso con mayor calidad de vida.

A finales del año 2000 se publicaron importantes estudios que ofrecen nuevos datos. Un metaanálisis ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tienen efectos similares a los diuréticos tiazídicos y bloqueadores beta en las variables antes mencionadas y que se pueden considerar medicamentos de primera línea en la HTA, aunque el costo del tratamiento es mayor. En el mismo estudio se detectó que los bloqueadores de los canales del calcio (BCC) al compararlos con placebo, disminuyen el riesgo de enfermedad cerebrovascular y de muerte cardiovascular, con una tendencia a la disminución de la mortalidad total, de cardiopatía isquémica y de insuficiencia cardíaca (IC). Sin embargo, al comparar sus efectos con diuréticos tiazídicos y bloqueadores beta se encontró que disminuyeron la enfermedad cerebrovascular en 13 % y aumentaron el riesgo en 12 % de cardiopatía isquémica y 12 % el de IC.

En otro metaanálisis se demostraron similares resultados de los BCC al compararlos con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta e IECA, sin que existieran diferencias en la magnitud de la reducción de la tensión arterial entre los grupos investigados. Al realizar análisis de subgrupos, tampoco se hallaron diferencias entre los BCC dihidropiridínicos y no-dihidropiridínicos.

El ensayo clínico ALLHAT, diseñado para evaluar los efectos de la doxazosina sobre la cardiopatía isquémica comparado con clortalidona, detectó que no existen diferencias entre ambos tratamientos en la probabilidad de sufrir una enfermedad isquémica cardíaca, sin embargo, la doxazosina aumentó el riesgo de sufrir una enfermedad cerebrovascular y duplicó el de padecer IC.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) y los demás medicamentos no han demostrado su efectividad en la morbilidad y mortalidad del hipertenso ligero, que es la mayor proporción de la población de pacientes hipertensos (Tabla 7.1).

Tabla 7.1. Efectividad de los medicamentos antihipertensivos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular

Efecto	Diuréticos	Bloqueadores beta	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Bloqueadores de los canales del calcio	Bloqueadores alfa
Disminución del accidente cerebrovascular en hipertensos	+	+	+	+	-
Disminución del infarto agudo del miocardio en hipertensos	+	+	+	-	-
Modificación de nefropatía en diabéticos	Ø	Ø	+	Ø	Ø
Mejora supervivencia después de infarto agudo del miocardio	Ø	+	+	Ø	Ø
Mejora supervivencia en insuficiencia cardíaca	Ø	Ø	+	-	-

Leyenda: + mejora, Ø no efecto y - empeora pronóstico.

Las nuevas pruebas científicas permiten concluir que los IECA y los BCC comparados con placebo disminuyen la morbilidad y mortalidad cardiovascular, los IECAs no son superiores a los diuréticos tiazídicos y bloqueadores beta en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, que los BCC reducen más el riesgo de enfermedad cerebrovascular que los diuréticos tiazídicos y bloqueadores beta, pero no son superiores a los IECA y que los BCC parecen aumentar más el riesgo de cardiopatía isquémica, IC y eventos cardiovasculares que los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores beta. Además, los medicamentos bloqueadores alfa$_1$ son igualmente efectivos que los diuréticos en prevenir la cardiopatía isquémica y el infarto del miocardio, pero aumentan el riesgo de enfermedad cerebrovascular e IC.

Estos resultados pueden tener las implicaciones práctica siguientes: los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores beta se mantienen como los medicamentos de primera línea en le tratamiento de la HTA, los IECA pueden ser usados como tratamiento de primera línea y pueden ser en especial útiles en pacientes con riesgo de desarrollar IC y nefropatía, los BCC deben ser usados con precaución como tratamiento de primera línea en hipertensos con riesgo de cardiopatía isquémica e IC, los BCC pueden ser utilizados como primera opción del tratamiento de la HTA en pacientes con riesgo de enfermedad cerebrovascular y los medicamentos bloqueadores alfa$_1$ no deben ser empleados como primera opción de tratamiento a no ser que exista una enfermedad asociada que justifique su uso.

No obstante, estos resultados, habrá que estar expectante a nuevas pruebas científicas procedentes de buenas investigaciones que aporten nuevos datos sobre el beneficio o riesgo de los distintos grupos de antihipertensivos en diferentes poblaciones, como lo ilustra un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado en 6 093 ancianos hipertensos publicado en 2003, que demostró que el tratamiento iniciado con IECA produjo una reducción de 11 % de riesgo de sufrir un evento cardiovascular y de muerte por cualquier causa comparado con los diuréticos, a pesar de similares reducciones de la tensión arterial. El beneficio parece ser mayor entre los hombres.

Todo lo anterior puede significar que diferentes tipos de pacientes se pudieran beneficiar más con un tipo de tratamiento. Se necesitan más ensayos clínicos que comparen los diferentes tratamientos entre sí en diferentes subpoblaciones de pacientes.

Estrategia de tratamiento

Para decidir el inicio del tratamiento y cómo realizarlo, se debe evaluar el riesgo cardiovascular global del paciente a través de la presencia de daño de órganos diana o enfermedad cardiovascular (infarto miocardio o cardiopatía isquémica, IC, nefropatía, retinopatía, enfermedad cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria e insuficiencia vascular periférica) y la presencia de factores de riesgos mayores (diabetes, tabaquismo, dislipidemia, obesidad, sedentarismo, sexo masculino y mujeres posmenopáusica, edad, antecedente familiar de enfermedad cardiovascular antes de los 55 años en el hombre y antes de los 65 en la mujer), además de los niveles de tensión arterial. Teniendo en cuenta todos estos factores, el paciente se puede clasificar en el grupo de riesgo A, B o C, que de acuerdo con los niveles de tensión arterial determinan la conducta que se debe seguir (Tabla 7.2).

Tabla 7.2. Estratificación del riesgo y conducta terapéutica

Clasificación de la presión arterial (mm Hg)	Grupos de riesgos		
	Grupo A	**Grupo B**	**Grupo C**
Normal/alta (130-139/85-89)	Modificación de los estilos de vida	Modificación de los estilos de vida	Tratamiento farmacológico y modificación de los estilos de vida
Estadio 1 (140-159/90-99)	Modificación de los estilos de vida (por 12 meses)	Modificación de los estilos de vida (por 6 meses),	Tratamiento farmacológico y modificación de los estilos de vida
Estadios 2, 3 y 4 (160/100 y más)	Tratamiento farmacológico y modificación de los estilos de vida	Tratamiento farmacológico y modificación de los estilos de vida	Tratamiento farmacológico y modificación de los estilos de vida

Grupo A: no factor de riesgo, no daño de órgano diana, no enfermedad cardiovascular.
Grupo B: uno o más factores de riesgos (no diabetes), no daño órgano diana, no enfermedad cardiovascular.
Grupo C: daño de órgano diana o enfermedad cardiovascular y/o diabetes. Con factores de riesgo o sin ellos.

El enfoque de evaluación global del riesgo cardiovascular permite la selección adecuada del mejor tratamiento para el paciente en función de todas sus características y factores de riesgos asociados, y no solo de las cifras de tensión arterial, debido a que pacientes hipertensos con iguales niveles de tensión arterial, la conducta terapéutica a seguir está determinada por la clasificación según el grupo de riesgo. Así la forma de tratar a un hipertenso del grupo B no será igual que el de otro paciente clasificado en el C a pesar que están en el mismo estadio de tensión arterial, porque la probabilidad de morir o sufrir una enfermedad cardiovascular es mayor en este último paciente, por tanto, la conducta terapéutica y el seguimiento deben ser más agresivos en él.

Una vez que se ha decidido iniciar el tratamiento farmacológico, se selecciona el medicamento más apropiado. Se debe iniciar por los medicamentos de primera línea que son los diuréticos, principalmente tiazídicos y los bloqueadores beta (atenolol) que son los de menor costo y altamente efectivos. Si existen contraindicaciones para su uso o enfermedades asociadas se pueden utilizar otros fármacos. De esta forma si la hipertensión se asocia a IC, nefropatía o diabetes mellitus, los IECA son la primera elección. Si el paciente tiene una hipertrofia prostática asociada, los bloqueadores de los receptores alfa$_1$ son de utilidad porque mejoran ambas condiciones anormales. También pueden ayudar en la selección el grado de eficacia del fármaco, como sucede en pacientes hipertensos de la raza negra y ancianos, en quienes los diuréticos son más efectivos que los IECA y bloqueadores beta. Además influye en la elección del fármaco los efectos indeseables y contraindicaciones de los medicamentos, tal es el caso de los pacientes con enfermedad obstructiva crónica y asma bronquial, que no se recomienda ser tratados con bloqueadores beta o las hipertensas que se embarazan a las que no se deben indicar los IECAs porque se asocian a malformaciones congénitas. En la tabla 7.3 aparecen algunas recomendaciones de selección del medicamento de acuerdo con enfermedades y características asociadas, para individualizar el tratamiento antihipertensivo.

Tabla 7.3. Recomendaciones para la individualización de la terapéutica antihipertensiva según enfermedades asociadas

Enfermedad asociada	Medicamentos recomensados	Medicamentos que se deben evitar
Diabetes mellitus tipo I	IECAs	Bloqueadores beta, BCC y diuréticos a altas dosis
Diabetes mellitus tipo II	Diuréticos bajas dosis e IECAs	Bloqueadores beta, BCC y diuréticos a altas dosis
Insuficiencia cardíaca	IECA, diuréticos, bloqueadores beta*	Bloqueadores beta** y BCC
Hipertensión sistólica (anciano)	Diuréticos y bloqueadores beta	-
Infarto del miocardio	bloqueadores beta (sin ASI), IECAs y BCC-no DHP si contraindicación BB	BCC-DHP
Cardiopatía isquémica	Bloqueadores beta, BCC-no DHP si contraindicación a bloqueadores beta y BCC-DHP de larga duración	Hidralacina y BCC-DHP de corta duración
Asma bronquial y EPOC*	Usar los no contraindicados	Bloqueadores beta
Hipertrofia ventricular	Diuréticos, bloqueadores beta, IECAs y BCC	-
Migraña	Bloqueadores beta no cardioselectivos y BCC-no DHP	-
Insuficiencia renal	IECAs***	Ahorradores de potasio
Prostatismo	Bloqueadores alfa$_1$	-
Embarazo	Alfa metildopa e hidralacina	IECAs y ARAs
Dislipidemia	Bloqueadores alfa$_1$ y IECAs	Bloqueadores beta (sin ASI), diuréticos a altas dosis
Taquicardia auricular	Bloqueadores beta y BCC-no DHP y fibrilación	-

* Carvedilol, bisoprolol, metoprolol y labetalol.
** Atenolol, propranolol, nadolol, acebutolol y otros.
*** Precaución si la creatinina > 265,2 mmol/L.

Factores para seleccionar el tratamiento farmacológico:

1. Dependientes medicamento:
   a) Efectividad: disminución de la tensión arterial (perfil farmacodinámico) y reducción de la morbilidad y mortalidad.
   b) Seguridad: efectos indeseables.
   c) Conveniencia (pauta de administración, sitios de metabolismo y eliminación, forma farmacéutica que logra el objetivo terapéutico [características farmacocinéticas], interacciones medicamentosas y contraindicaciones).
   d) Costo del tratamiento.
2. Dependientes del paciente:
   a) Diagnóstico: edad, sexo, color de la piel, factores de riesgos, enfermedades asociadas y estadio de la HTA.
   b) Objetivo del tratamiento: a corto y largo plazo.
   c) Expectativa sobre el tratamiento.

Los medicamentos cuyos efectos duran más de 24 h o más, son preferidos porque facilitan el cumplimiento del tratamiento y permiten un control continuo de la tensión arterial, que protege contra el daño de las elevaciones abruptas de esta, que puede provocar muerte súbita, ataque cardíaco o enfermedad cerebrovascular. No obstante, los medicamentos que se administran 2 veces al día pueden ofrecer igual control de la tensión arterial y posiblemente a un costo menor.

Parte importante de la estrategia es comenzar con las dosis más bajas posibles para evitar efectos indeseables y descensos bruscos de la tensión arterial (Tabla 7.4). Si esta permanece descontrolada después de 1 o 2 meses, se procederá a elevar las dosis. El tiempo de evaluación del efecto del tratamiento dependerá de la gravedad de la HTA y de las características del paciente.

Si la respuesta del medicamento que se seleccionó inicialmente es inadecuada 2 opciones para la conducta subsiguiente se pueden considerar:

1. Si no hubo respuesta o se presentaron efectos indeseables que impiden alcanzar las dosis máximas, se debe sustituir el medicamento por otro de diferente grupo farmacológico.
2. Si la respuesta es inadecuada a dosis máxima y no se presentan efectos indeseables, se recomienda añadir un agente de otra clase, preferentemente un diurético si no se estaba utilizando.

Si en ambas situaciones no se logra control de la tensión arterial se continúa agregando medicamentos de diferentes clases y se valora la posible existencia de causas de HTA refractaria, el cumplimiento del tratamiento y la posible referencia a atención especializada.

Tabla 7.4. Rangos de dosis de los medicamentos antihipertensivos más utilizados

Medicamento	Rango de dosis habitual total de mg/día (frecuencia por día)
Diuréticos	
Clortalidona	12,5 - 50 (1)
Hidroclorotiazida	12,5 - 50 (1)
Indapamida	1,25-5 (1)
Furosemida	40-240 (2-3)
Torasamida	5-100 (1-2)
Bumetamida	0,5-4 (2-3)
Espironolactona	25-100 (1)
Amilorida	5-10 (1)
Inhibidores de la actividad adrenégica	
Atenolol	25-100 (1-2)
Propranolol	40-480 (2)
Metoprolol	50-300 (1)
Nadolol	40-320 (1)
Timolol	20-60 (2)
Labetalol	200-1,200 (2)
Reserpina	0,05-0,25 (1)
Metildopa	500-3 000 (2-3)
Prazosina	2-30 (2-3)
Doxazosina	1-16 (1)
Vasodilatadores directos	
Hidralazina	50-300 (2)
Minoxidilo	5-100 (1)
Bloqueadores de los canales del calcio	
Dialtiazem	120-360 (2)
Verapamilo	90-480 (2-3)
Amlodipina	2,5-10 (1)
Felodipina	2,5-20 (1)
Nisoldipina	20-60 (1)
Nifedipina	30-120 (3)
Inhibidores de la enzima convertidora	
Captopril	25-150 (2-3)
Enalapril	5-40 (1-2)
Lisinopril	5-40 (1)
Ramipril	1,25-20 (1)
Antagonistas de los receptores de angiotensina	
Losartán	25-100 (1-2)
Valsartán	80-320 (1)
Candesartán	4-16 (1)
Irbesartán	150-300 (1)
Telmisartán	40-80 (1)
Eprosartán	400-800 (1-2)

Tomado de: *The Joint National Commitee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.* Arch Intern Med 1997; 157: 2413-60.

Características farmacológicas de los principales medicamentos antihipertensivos

Diuréticos

Todos los diuréticos orales son eficaces en el tratamiento de la HTA y han demostrado disminuir la mortalidad por esta enfermedad. Los compuestos incluidos en los principales estudios son las tiazidas como hidroclorotiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida, clortalidona y los ahorradores de potasio amilorida, triamtereno y espironolactona, por tanto, son los más estudiados. No existen evidencias en los ensayos clínicos que indiquen diferencias en los efectos entre ellos, no obstante los más ampliamente utilizados son los diuréticos tiazídicos, en particular la hidroclorotiazida y la clortalidona.

Las tiazidas son muy efectivas en pacientes hipertensos de la raza negra e hipertensos obesos. En ancianos con HTA sistólica, han demostrado reducir la incidencia de enfermedad cerebrovascular y de eventos cardiovasculares.

Una amplia gama de diuréticos se han utilizado en el tratamiento de la HTA, entre los que se incluyen los compuestos siguientes:

1. Benzotiazidas (tiazidas): clorotiazida, hidroclorotiazida, bendroflutmetiazida, hidroflumetiazida, ciclopentiazida, meticlotiazida y politiazida.
2. Heterocíclicos (similares a tiazidas): integrados por: clortalidona, metazolona, clorexolona, quinetazona, clopamida, mefrusida, indapamida y xipamida.
3. Diuréticos del asa: furosemida, bumetanida, torasemida y ácido etacrínico.
4. Ahorradores de potasio, que incluye: la espironolactona, amilorida y triamtereno.

Acciones farmacológicas. Sus efectos antihipertensivos por v.o. aparecen a las 2 o3 semanas de iniciado el tratamiento y están relacionados con la depleción de volumen plasmático asociado a su efecto diurético. Después de 4 a 8 semanas de tratamiento, el GC se recupera por un aumento compensatorio de la actividad simpática, pero la tensión arterial se mantiene baja por una disminución de la RVP y del líquido plasmático.

Las tiazidas disminuyen el flujo sanguíneo renal, mientras que los diuréticos del asa lo aumentan.

Los efectos natriuréticos de las tiazidas, los ahorradores de potasio y los diuréticos del asa lo producen al actuar en diferentes sitios de la nefrona

Las tiazidas y los compuestos similares a ellas (heterocíclicos), actúan en la porción proximal del túbulo distal e inhiben la reabsorción de sodio y cloruro. Su efecto natriurético es menor que los diuréticos del asa. En la relación dosis-respuesta, las tiazidas exhiben una curva de tipo sigmoidal con un umbral de respuesta de 25 mg para la hidroclorotiazida y clortalidona, así como de 0,5 mg para la metazolona. Dosis superiores a las umbrales, incrementan de forma exponencial la hipopotasemia y otros efectos adversos, por este motivo se recomiendan para el tratamiento de la HTA las dosis bajas, equivalentes de 12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida, porque se mantienen sus efectos sobre la tensión arterial y disminuyen los efectos indeseables. En la actualidad dosis tan bajas como 6,25 mg se emplean para potenciar el efecto de otros antihipertensivos y evitar los efectos adversos como la disminución del potasio sérico.

Los diuréticos del asa actúan por el lado luminal de la rama ascendente del asa de Helen, alcanzando su sitio de acción por secreción tubular, donde inhiben la reabsorción de cloruro, sodio y potasio. Todos los compuestos del grupo tienen similar respuesta máxima y solo se diferencia en su potencia. La bumetamida es 10 veces más potente que la torasemida y esta 50 veces más que la furosemida. El ácido etacrínico tiene mayor pendiente en la curva dosis-respuesta y por eso produce más efectos indeseables, razón por la cual su uso decrece.

Los ahorradores de potasio son diuréticos débiles, ya que solo inhiben la reabsorción de 5 % del sodio filtrado y por lo general se emplean asociado a otros diuréticos para evitar la hipopotasemia que ellos producen. La espironolactona actúa al bloquear el receptor de la aldosterona e inhibe la reabsorción de sodio y la secreción de potasio e hidrógeno en la parte distal del túbulo distal de la nefrona. Por otra parte, el triamtereno y la amilorida revierten la diferencia del potencial negativo de la membrana en la parte cortical del tubo colector e inhiben la excreción del ion potasio, cargado positivamente. Los efectos diuréticos de ambos compuestos, se mantienen en pacientes con enfermedad de Addison al no depender su acción de la presencia de aldosterona.

En general, todos los diuréticos producen en diferentes magnitudes, un aumento de la excreción renal de sodio, potasio, cloruro, magnesio y calcio, excepto las tiazidas que retienen calcio y los ahorradores de potasio, que lógicamente retienen el catión potasio. La mayor excreción de esos electrólitos provoca mayor excreción renal de agua y por ello, mayor volumen de orina (Fig. 7.6).

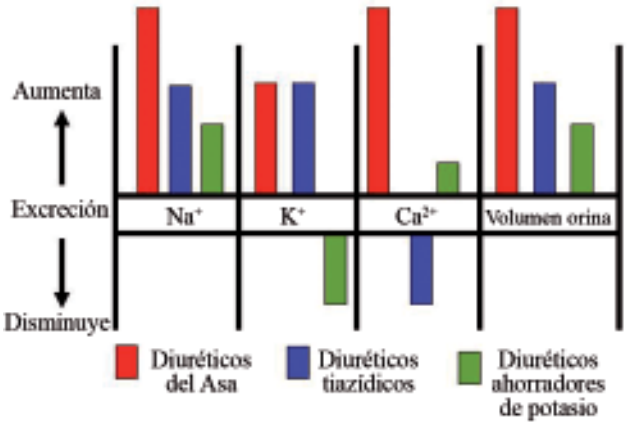


Fig. 7.6. Efectos de los diuréticos sobre los principales electrólitos (modificado de Lippincot).

Mecanismo de acción. La acción antihipertensiva de los diuréticos es consecuencia del efecto natriurético de estos compuestos, que provocan una disminución del volumen plasmático y del GC. Además a largo plazo disminuyen la RVP, que es considerado el efecto más importante, porque el GC se recupera por la activación refleja del sistema renina-angiotensina.

El mecanismo exacto de la vasodilatación no está claro y se ha postulado, que pueden aumentar las prostaglandinas vasodilatadoras, así como disminuir la respuesta de las arteriolas a los vasoconstrictores endogénos.

Características farmacocinéticas

Tiazidas y compuestos relacionados

En general, todas son bien absorbidas en el TGI, excepto la clorotiazida, por ello, sus efectos diuréticos aparecen a la hora de administrarse por v.o., aunque las acciones antihipertensivas no son estables hasta después de 1 a 3 semanas de tratamiento.

Las principales diferencias farmacocinéticas de las tiazidas y los compuestos relacionados está en la permanencia de los medicamentos en el organismo, así sus $t_{1/2}$ son diferentes, el de la clorotiazida es de 1,5 h, la bendroflumetiazida es de 3 h, la hidroclorotiazida de 10 a 12 h, indapamida de 15 a 25 y el de la clortalidona de 24 a 48 h. No obstante, la mayoría de los compuestos tienen una duración de acción de 10 a 12 h, la clortalidona es la mayor duración. Los fármacos con t ½ más prolongados se deben a su mayor volumen de distribución por ser más solubles en los lípidos.

Todas son excretadas por el sistema secretor de ácidos orgánicos del riñón. Su uso se debe evitar en pacientes que presenten una función renal dañada (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 mL/min), excepto la metazolona y la indapamida que se recomiendan utilizar porque la primera, aumenta la excreción de sodio con función renal disminuida y la segunda, se metaboliza en el TGI y se acumula menos en caso de nefropatía. Además, en aquellos pacientes con daño renal grave y que se ha alcanzado el máximo efecto con diuréticos del asa, se suele utilizar la indapamida para producir diuresis adicional

Diuréticos del Asa

Todos los medicamentos de este grupo son bien absorbidos cuando se administran por v.o., aunque existen diferencias en la biodisponibilidad, así la furosemida se absorbe menos (65 %) que la bumetanida (100 %). La absorción oral de furosemida se afecta en presencia de IC, mientras que no ocurre para la bumetanida y la torasemida. Sus acciones diuréticas se inician entre 30 y 60 min por v.o., así como entre 3 y 15 min por vía parenteral.

En general, todas tienen un $t_{1/2}$ de 1 a 4 h y es más corto cuando se administran por vía parenteral, excepto el ácido etacrínico que tiene un $t_{1/2}$ de 6 a 8 h por v.o. En pacientes con daño de la función renal la eliminación de los diuréticos del asa disminuye a 25 % comparada con personas de función renal normal, ello puede requerir en pacientes con una nefropatía importante, aumentar las dosis para mantener su capacidad depletora de volumen plasmático. Si las dosis son muy elevadas, pueden precipitar toxicidades como sordera por furosemida y torasemida, así como mialgia por bumetanida.

La eficacia diurética de estos fármacos se reduce en presencia de insuficiencia hepática, por alteraciones farmacodinámicas de mecanismo desconocido.

Ahorradores de potasio

La espironolactona es bien absorbida cuando se administra por v.o., su biodisponibilidad es mayor que 70 %, se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y es extensamente metabolizada en el hígado a su metabolito activo la canrenona, que es el responsable en gran parte del efecto de la espironolactona, al bloquear la acción de la aldosterona por este.

La amilorida y el triamtereno tienen una biodisponibilidad oral de 50 % aproximadamente. La primera se excreta sin cambios por vía renal y la se-

gunda es extensamente metabolizada, algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos.

Efectos indeseables. Tiazidas y compuestos relacionados. El 70 % de los pacientes tratados presentan una hipopotasemia e hiperuricemia (gota), esta última aparece más en los hombres, mientras que en las mujeres se presenta más la cefalea, el mareo y el letargo. Son frecuentes también la hipotensión postural por depleción de volumen, alteraciones gastrointestinales (náuseas y constipación), hiponatremia, hipomagnesemia, alcalosis hipoclorémica, hipercalcemia, hiperglucemia y aumento del colesterol plasmático. La hiperlipidemia es muy ligera con el tratamiento a largo plazo.

Los cambios electrolíticos y metabólicos son dosis dependientes y aparecen con dosis altas. Son raros o no aparecen con las dosis iguales o inferiores a 25 mg de hidroclorotiazida o las equivalentes de los otros natriuréticos, mientras que los efectos antihipertensivos se mantienen.

La impotencia (reversible al suspender el tratamiento), se ha señalado como un efecto indeseable frecuente, sin embargo, en los ensayos clínicos fase IV, no han constituido un motivo importante de suspensión de tratamiento.

La hipopotasemia se puede tratar administrando suplementos de potasio, preferentemente con una dieta adecuada o diuréticos ahorradores de potasio, estos últimos, tienen la ventaja de además de restablecer el potasio, contrarrestan las pérdidas de magnesio.

Con menor frecuencia pueden provocar erupciones, fotosensibilidad, trombocitopenia, neutropenia (sobre todo en el III trimestre del embarazo en el feto), pancreatitis, colestasis intrahepática y reacciones de hipersensibilidad entre las que se incluyen neumonías, edema pulmonar y diferentes reacciones de la piel.

Diuréticos del Asa. Producen con frecuencia hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, hipocalcemia y hipovolemia aguda que se puede manifestar por hipotensión arterial, *shock* y arritmias cardíacas. Se presentan en una proporción menor, las náuseas y otras alteraciones gastrointestinales, hiperuricemia y gota (menos frecuente que las tiazidas), sobre todo con furosemida y ácido etacrínico, y aumento temporal del colesterol y los triglicéridos. Raramente pueden aparecer con su uso erupciones, fotosensibilidad, depresión de la médula ósea, que motiva la suspensión de su administración, así como pancreatitis con dosis altas y ototoxicidad que aparece más usualmente cuando se administran por vía parenteral, en altas dosis, en pacientes con daño renal previo o cuando se asocian a medicamentos nefrotóxicos como los aminoglucósidos.

Ahorradores de potasio. El efecto indeseable más importante de la espironolactona es la hiperpotasemia, si aparece su utilización se debe descontinuar. Por similitud estructural con los sexocorticoides pueden inducir ginecomastia e impotencia en hombres, así como irregularidades menstruales en la mujer, aún cuando se administra en altas dosis y por tiempo prolongado. Además, se han reportado con su uso letargo, cefalea, confusión, náuseas, vómitos, erupciones, hiponatremia, hepatotoxicidad, osteomalacia y desórdenes sanguíneos

La amilorida y triamtereno pueden provocar sequedad de la boca, alteraciones gastrointestinales, hiperpotasemia, hiponatremia, fotosensibilidad y erupciones cutáneas. El uso del triamtereno se ha asociado con litiasis renales.

Usos. Los tres grupos de diuréticos que se emplean en el tratamiento de HTA se utilizan en otras situaciones clínicas que presentan retención de líquidos y edema como IC congestiva, síndrome nefrótico, diabetes insípida (tiazidas), hiperaldosteronismo secundario (espironolactona), edema y ascitis por enfermedades hepáticas.

Las interaciones medicamentosas de los antihipertensivo aparecen en la tabla 7.5

Vías de administración. Para el tratamiento a largo plazo de la HTA se administran por v.o. En los pacientes con emergencia hipertensiva y que requieren el empleo de un depletor de volumen plasmático se administran por vía i.v.

Precauciones y contraindicaciones de los diuréticos. Precauciones. Tiazidas. En situaciones que favorezcan la hipopotasemia, en la diabetes, gota, ancianos, embarazo, lactancia y alteración de la función renal y hepática.

Diuréticos del Asa. Sus precauciones son el embarazo, la lactancia porque puede favorecer la hipopotasemia e hiponatremia, diabetes mellitus grave, gota, enfermedades hepáticas e hipertrofia prostática.

Ahorradores de potasio. La amilorida y el triamtereno en las embarazadas, lactancia, diabetes mellitus y ancianos. La espironolactona usar con precaución en pacientes con alteración de la función hepática y renal, así como en la porfiria.

Contraindicaciones. Las tiazidas. No administrar en presencia de hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia, gota sintomática, enfermedad de Addison y empeoramiento severo de la fun-

Tabla 7.5. Principales interacciones medicamentosas de los antihipertensivos más prescritos

Grupo farmacológico	Aumenta eficacia	Disminuye eficacia	Precipitan efectos indeseables	Efectos sobre otros medicamentos
Diuréticos	Diuréticos que actúan en sitios diferentes de la nefrona	AINE Corticoides Colestiramina	Hiponatremia por salbutamol y corticoides Hiperpotasemia de ahorradores de potasio por IECAs, AINE y suplementos de potasio Nefrotoxidad de los diuréticos del Asa por aminoglucósidos	Toxicidad de digoxina por hipopotase Hidroclorotiazida aumenta las concent séricas de litio, alopurinol y tetraciclin Espironolactona incrementa concentra séricas de digoxina
Bloqueadores β	Cimetidina, quinidina y alimentos (para bloqueadores beta metabolizados hepáticamente) Diurétiocs e IECAs	AINE Suspensión de clonidina	Bradicardia y bloqueo A-V por verapamilo, dialtiazem y amiodarona Bradicardia por digoxina y fluoxetina	Propranolol induce metabolismo hepá diferentes medicamentos como hipogl orales y anticoagulantes
Inhibidores de la enzima convertidora	Diuréticos y otros antihipertensivos Cloropromazina y clozapina	AINE Antiacidos Alimentos	Hiperpotasemia por ahorradores de potasio, ASA, AINE, y suplementos de potasio Alteración de la función renal por AINE	Hipoglucemia por hipoglucemiantes o Aumentan concentraciones séricas de
Bloqueadores de los canales del calcio (BCC)	Jugo de toronja (algunas difenilhidantoína) Cimetidina, claritromicina y eritromicina (para BCC metabolizados a nivel hepático)	Rifampicina, difenilhidantoína, fenobarbital y otros inductores de las enzimas hepáticas	Sangramiento (verapamilo) por ASA Bradicardia, bloqueo A-V y empeoramiento de la función cardíaca por bloqueadores beta y amiodarona	Incremento de las concentraciones sér ciclosporina por dialtiazem, verapamil nicardipina Aumentan toxicidad neurológica del li BCC no dihidropiridinicos aumentan concentraciones de digoxina, quinidir de otros medicamentos metabolizados sistema enzimático hepático

Modificado de The Joint National Commitee on Prevention, Detection, *Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-60).

Tabla 7.6. Características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los bloqueadores beta (bloqueadores beta)

Medicamento	Bloqueo β1	Bloqueo β2	Efecto de primer paso	Biodisponibilidad (%)	Tiempo de vida media (h)	Volumen de distribución (L)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Eliminación	Liposolubilidad
Atenolol	+	0	No	50-60	6-9	77	<5	R	±
Betaxolol	+	0	No	80-89	18	578	50	H/R	++
Bisoprolol	+	0	Sí	90	10	210	30	H/R	++
Metoprolol	+	0	Sí	40-50	3-4	385	8-12	H	++
Nadolol	+	+	No	25-30	14-24	13	28	R	±
Propranolol	+	+	Sí	30	3-6	196	93	H	+++
Timolol	+	+	No	60-75	3-5	119	60	H/R	++
Con actividad simpaticomimética intrínseca									
Acebutolol	+	0	Sí	40	7	84	20	R/H	+
Alprenolol	+	+	Sí	10	2,5	77	76	H	+++
Bopindolol	+	+	Sí	70	8-10	202	nd	H	nd
Carteolol	+	+	Sí	83	5-7	280	15	R/H	±
Penbutolol	+	+	No	100	26	nd	>95	H	++
Pindolol	+	+	No	100	2,5	84	50	R/H	+
Oxprenolol	+	+	Sí	25-60	2,2	91	92	H	++
Con actividad bloqueadora α y β									
Carvedilol	+	+	Sí	25	5,8	140	>95	H	+++
Labetalol	+	+	Sí	10-80	3-5	490	50	H	++

Modificado de O´Brien AAJ and Bulpitt CJ. Hypertensive Disease. In: Speight TM and Halford NHG. Avery´s Drug Treatment. 4th ed. Barcelona-Ingoprint S.A.1997:903).

+ = presente, 0 = ausente, bloqueo selectivo de β_1 = cardioselectividad.
H = hepático; R = renal.
+ = ligera, ++ = moderada; +++ = marcada.

ción renal y hepática, así como antecedentes de alergía medicamentosa a ellas. Algunos expertos consideran que las únicas contraindicaciones son la gota, la alergia y las interacciones farmacológicas con tratamientos concomitantes. La indapamida se prohíbe su indicación en el accidente cerebrovascular reciente.

Diuréticos del asa. Estados precomatosos asociados a cirrosis hepática y en el fallo renal con anuria.

Ahorradores de potasio. La amilorida y el triamtereno no se usan en presencia de hiperpotasemia y fallo renal, mientras que la espironolactona no prescribe en pacientes con hiperpotasemia, hiponatremia, embarazo, lactancia y enfermedad de Adisson.

Bloqueadores beta adrenérgicos

En la actualidad se disponen de más de 20 bloqueadores beta que pueden emplearse en diferentes situaciones clínicas. Se considera al propranolol como el prototipo del grupo. Todos fueron aprobados para su empleo por v.o. en el tratamiento de la HTA, excepto el sotalol y el esmolol que se indican solamente en el manejo de las arritmias supraventriculares. No existen evidencias de superioridad en su efectividad antihipertensiva, pero en ocasiones los pacientes pueden responder mejor a un tipo de bloqueadores beta.

Las principales diferencias entre los medicamentos que componen este grupo, están en sus propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y los costos del tratamiento (Tabla 7.6) que determinan la elección de un determinado bloqueadores beta en dependencia de las enfermedades asociadas y características del paciente.

Acciones farmacológicas. Producen una disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica, que se hace máxima después de 2 a 3 semanas de tratamiento con dosis de mantenimiento, pero que pueden aparecer en 1 o 2 días al administrar dosis relativamente elevadas.

Al inicio del tratamiento sus efectos sobre la tensión arterial dependen de una disminución del GC, mientras que con la administración a largo plazo el GC se mantiene bajo y de forma gradual disminuye la RVP. Poseen actividad vasodilatadora arteriolar adicional el labetalol (por bloqueo de receptores adrenérgicos $\alpha_{1)}$, carvedilol (bloqueo alfa$_1$ y vasodilatación directa) y el celiprolol (acción agonista sobre los receptores adrenérgicos β_2). Sin embargo, no hay evidencias que estos medicamentos tengan ventajas sobre los demás, pero puede ser mayor la probabilidad de hipotensión ortostática.

Además producen bradicardia, poca retención de líquidos y no modifican el flujo sanguíneo renal,

Estos compuestos bloquean los receptores adrenérgicos beta en corazón, vasos sanguíneos periféricos, bronquios, páncreas e hígado, que explican la mayoría de sus efectos biológicos deseados e indeseados.

Determinadas propiedades farmacodinámicas influyen en el tipo de bloqueadores beta a seleccionar. Algunos como el atenolol, metoprolol y acebutolol, entre otros, son bloqueadores beta cardioselectivos a bajas dosis, al tener mayor afinidad por los receptores 1 cardíaco que por los B_2 en bronquios, esto hace que tengan menos probabilidad de provocar broncospasmos. Al elevar las dosis la selectividad se pierde, por tanto, la especificidad del bloqueo de los receptores 1 no es absoluta y se hace impredecible la respuesta en los pacientes hipertensos con enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Por esta razón todos los bloqueadores beta están contraindicados en pacientes con asma bronquial y EPOC. Los agentes cardioselectivos parecen más apropiados en diabéticos, porque agravan y enmascaran relativamente menos la hipoglucemia, así como son preferidos en pacientes con insuficiencia vascular periférica, al no bloquear los receptores β_2 que median la vasodilatación periférica, pero siempre en dosis bajas para evitar la pérdida de la selectividad.

El pindolol, el acebutolol y otros poseen actividad simpática intrínseca (ASI), estimulan el receptor y a la vez bloquean el efecto de las catecolaminas endogénas, tienden a disminuir menos la FC y posiblemente causen menos enfriamiento de las extremidades, un efecto indeseable de los bloqueadores beta que debe evitarse en hipertensos con insuficiencia vascular periférica. También los bloqueadores beta con ASI, se recomiendan para pacientes con alteraciones lipídicas, porque es menos probable que incrementen los triglicéridos y dismiunyan las HDL-colesterol (factor protector de la aterogénesis). Sin embargo, no se aconseja su utilización en pacientes con antecedentes de infarto del miocardio, porque en un metaánalisis se demostró que causan menos reducción de la mortalidad posinfarto, al compararla con los bloqueadores beta que no poseen ASI. Por extrapolación, los expertos tampoco aconsejan su empleo en la angina. Por todo lo anterior, en pacientes hipertensos con antecedentes de un infarto, angina y riesgo de dichos eventos se recomiendan los bloqueadores beta sin ASI.

Mecanismo de acción. Impiden la acción de las catecolaminas circulantes al bloquear los receptores beta adrenérgicos y se relaciona directamente su eficacia con el bloqueo de los receptores β_1. Como consecuencia disminuye la actividad del sistema simpático sobre el aparato cardiovascular con la consiguiente disminución de la tensión arterial.

Sin embargo, su mecanismo de acción antihipertensivo no se conoce con exactitud, por lo que algunos

o todos de los efectos siguientes pudieran estar involucrados: reducción del GC, disminución del volumen plasmático y del retorno venoso, disminución de la actividad de renina, disminución de la RVP, inhibición de los barorreflejos, reducción de la liberación de catecolaminas, prevención de la respuesta presora de las catecolaminas al ejercicio y estrés e inhibición de la actividad simpática central.

Algunos de estos efectos son consecuencia de otros, así la disminución de la liberación de renina, por el bloqueo de los receptores β_1 renales, provoca una disminución de la síntesis de angiotensina II, esto produce reducción de la RVP y menos actividad de la aldosterona, lo que induce una disminución del volumen plasmático.

Farmacocinética. Los bloqueadores beta presentan una gran variabilidad en sus propiedades farmacocinéticas. En general se absorben bien después de la administración oral, pero con diferentes grados de absorción. Las biodisponibilidades varían entre 100 % para el pindolol y penbutolol, 10 % para el alprenolol y menores para el esmolol, lo que hace que no se administre por v.o. este último. Se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas. El propranolol, penbutolol, oxprenolol, carvedilol y bevantolol se encuentran unidos a las albúminas plasmáticas en más de 90 %.

Los compuestos con baja solubilidad en los lípidos como atenolol, nadolol, celiprolol, esmolol y sotalol no alcanzan el cerebro y teóricamente producen menos efectos indeseables centrales (pesadillas y somnolencia), pero esto nunca se ha demostrado clínicamente. A su vez, al ser más solubles en agua, se excretan por vía renal principalmente y se acumulan cuando existen nefropatías, lo que requiere ajustes de dosis.

Los bloqueadores beta con mayor solubilidad en los lípidos como propranolol, carvedilol, alprenolol, labetalol y metoprolol, entre otros, son más propensos a producir los efectos adversos centrales y se eliminan por vía hepática. Requieren ajuste de dosis en presencia de hepatopatía.

Algunos bloqueadores beta como el pindolol, bisoprolol, carteolol, acebutolol, betaxolol y timolol son parcialmente metabolizados y parcialmente excretados sin cambios. Por lo general estos compuestos tienen una solubilidad en lípidos de moderada a baja.

Algunos medicamentos que integran el grupo farmacológico tienen larga duración de acción, tales como atenolol, bisoprolol, nadolol, betaxolol, carvedilol y pueden administrarse 1 vez al día. Los otros bloqueadores beta se suministran 2 o 3 veces en el día, aunque existen preparaciones de acción sostenida que disminuyen su frecuencia de administración.

Efectos indeseables. Los bloqueadores beta tienen muchos efectos adversos, pero la mayoría pueden ser minimizados cuando se administran dosis bajas al inicio del tratamiento y cuando se incrementan gradualmente durante varias semanas.

Todos los bloqueadores beta pueden causar hipotensión sintomática, bradicardia, bloqueos cardíacos y agravar una IC congestiva. Además pueden enmascarar los síntomas de una hipoglucemia e inducir el desarrollo de una diabetes tipo 2 en algunos pacientes hipertensos.

El broncospasmo es otra importante reacción adversa que usualmente aparece en los pacientes con antecedente de asma bronquial y más raro en aquellos con una EPOC. No obstante, existen situaciones raras en las que no hay otra alternativa a los bloqueadores beta y se pueden administrar los bloqueadores selectivos 1 con extrema precaución y bajo supervisión médica especializada, ya que todos los bloqueadores beta se contraindican en estas 2 enfermedades.

También disminuyen la tolerancia al ejercicio y pueden causar fatiga, depresión, impotencia (en particular con propranolol), extremidades frías y el fenómeno de Raynaud, así como insomnio y delirio. Las alteraciones vasculares periféricas son más frecuentes en ancianos, con los bloqueadores beta no cardioselectivos y con los que no poseen actividad vasodilatadora.

Algunos bloqueadores beta afectan desfavorablemente el perfil lípidico. Los medicamentos no selectivos sin ASI pueden causar un aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los triglicéridos, así como una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol). Con atenolol el efecto es variable, ya que algunos autores lo asocian con su uso, mientras que otros no lo reportan. El carvedilol, celiprolol, labetalol y pindolol tienen poco o ningún efecto sobre los lípidos plasmáticos.

No obstante, a pesar de estos efectos negativos sobre el colesterol, los bloqueadores beta han demostrado disminuir la mortalidad por cardiopatía isquémica y general en los hipertensos.

La supresión abrupta de un bloqueadores beta puede precipitar una isquemia miocárdica como reacción *de rebote*.

Usos. Se emplean en todos los grados de gravedad de la HTA y su uso está relacionado con la presencia de enfermedades concomitantes como arritmias, cardiopatía isquémica o antecedentes de infarto del miocardio, migraña, hipertiroidismo, temblor esencial e IC (carvedilol, bisoprolol y metoprolol).

En monoterapia son menos efectivos que un diurético solo, para tratar la hipertensión en pacientes ancianos y en los hipertensos de la raza negra.

Vías de administración. Todos los bloqueadores beta se administran por v.o. excepto el esmolol. Se suministran por vía i.v. principalmente para el tratamiento de las arritmias, emergencia hipertensiva y otras situaciones clínicas de gravedad el esmolol, propranolol, atenolol, sotalol, metoprolol y labetalol. El timolol se usa por vía tópica en el tratamiento del glaucoma.

Inhibidores de la enzima convertidora

Son medicamentos efectivos y bien tolerados en el tratamiento de la HTA.

Actualmente se disponen de más de una docena de ellos, que han ayudado a comprender más los mecanismos fisiopatológicos de este factor de riesgo cardiovascular. Todos actúan bloqueando la enzima convertidora, que cataliza la formación de angiotensina II. Para lograr este efecto, son transformados en el organismo a metabolitos activos excepto el captopril y el lisinopril.

Acciones farmacológicas. Cuando se administran en dosis equivalentes, todos los IECA producen una disminución relevante de presión arterial en pacientes hipertensos por disminución de la RVP sin un incremento reflejo del GC, la frecuencia y la contractilidad miocárdica. Tampoco se alteran los niveles de lípidos, de ácido úrico y de glucosa en sangre.

La vasodilatación se produce por una combinación de efectos que disminuyen la vasoconstricción (disminución del vasoconstrictor angiotensina II y aumento del autacoide vasodilatador bradiquinina), unido al decremento de la secreción de aldosterona que conduce a una menor retención de sodio y agua.

El efecto antihipertensivo se incrementa al asociarlo con diuréticos y en situaciones de depleción de electrólitos y agua, por tal motivo se debe suspender la terapia natriurética al menos 24 h antes de iniciar el tratamiento con IECA, en los casos que sea posible hacerlo.

No se desarrolla tolerancia al efecto antihipertensivo con la administración a largo plazo. Son menos efectivos en disminuir la tensión arterial en hipertensos de la raza negra, al menos que no se asocien con un diurético.

Poseen un efecto antiproteinúrico de beneficio en los pacientes diabéticos, que impide el progreso de la nefropatía diabética. También preservan la función renal en pacientes con nefropatías no diabéticas. Sin embargo, estos pueden causar daño de la función renal, particularmente en pacientes ancianos y en los que tienen tratamiento concomitante con AINE.

Los IECA y los bloqueadores beta parecen superiores a los bloqueadores de los canales del calcio en prevenir el progreso del daño renal en hipertensos de la raza negra con nefropatía hipertensiva.

Los efectos indeseados más frecuentes cuando se usan como antihipertensivo son la tos y la hipotensión arterial, ambos relacionados con las dosis. Desde un punto de vista práctico se aconseja iniciar con las dosis más bajas e incrementarlas hasta alcanzar el control de la tensión arterial.

Los factores de riesgos para desarrollar la hipotensión arterial son los pacientes de la tercera edad, hiponatremia, hipovolemia, antecedentes de hipotensión, IC, daño renal previo (filtrado glomerular menor de 30 mL/min), obstrucciones de la aorta y el infarto del miocardio. En todos estos casos es más frecuente el descenso brusco de la tensión arterial con las primeras dosis, por lo que se debe recomendar al paciente evitar los cambios bruscos de posición para evitar la hipotensión postural.

Usos. Los IECA se recomiendan cuando los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores beta están contraindicados o no se toleran. Son medicamentos de primera elección en hipertensos con diabetes mellitus tipo I, con IC o disfunción ventricular izquierda y con nefropatía diabética y no diabética con proteinuria. Constituyen una alternativa importante a los bloqueadores beta en hipertensos con antecedentes de infarto del miocardio y a los diuréticos en pacientes diabéticos tipo II.

Las características farmacocinéticas, efectos indeseables y contraindicaciones pueden ser consultados en el tema de tratamiento para la IC.

Bloqueadores de los canales del calcio

Desde el punto de vista químico se distinguen 3 grupos de BCC, sin embargo, desde el punto de vista práctico por su perfil farmacoterapéutico, se reconocen los derivados dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, felodipina, isradipina, nitrendipina y otros) y los no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem). Todos se han utilizado ampliamente como antihipertensivos.

Acciones farmacológicas. La eficacia para disminuir la tensión arterial en hipertensos está ampliamente demostrada en diferentes ensayos clínicos. Los BCC causan una disminución de la RVP secundaria a la vasodilatación que producen, como consecuencia de disminuir la disponibilidad del calcio para la con-

tracción del músculo liso vascular, el cual es muy sensible al bloqueo. Los BCC impiden la entrada del ion al interior de la célula durante la fase de despolarización. Las dihidopiridinas tienen mayor afinidad por los canales del calcio de vaso sanguíneo que por los del músculo cardíaco.

La respuesta cardíaca a la vasodilatación es variable, con la mayoría de las dihidropiridinas (nifedipina de liberación inmediata, felodipina, nicardipina y nisoldipina) ocurre al inicio un aumento reflejo de la FC, mientras que con nifedipina de liberación sostenida, amlodipina e isradipina, así como el verapamilo y diltiazem, se produce poco o ningún cambio de la FC. El verapamilo y el diltiazem pueden disminuir la frecuencia, alterar la conducción aurículo-ventrícular y deben ser usados con precaución cuando se administran junto a bloqueadores beta.

Todos los BCC tienen efecto inotropo negativo y son más marcados con los derivados no dihidropiridínicos, aunque menos con el diltiazem.

Usos. Se emplean cuando los medicamentos de primera línea en el tratamiento de la HTA están contraindicados o no se toleran, porque se han asociado a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria e IC en pacientes hipertensos, al compararlos con bloqueadores beta, diuréticos e IECA.

La amlodipina es igual de efectiva en disminuir la tensión arterial que los diuréticos y más que los IECA y bloqueadores beta en el tratamiento del hipertenso anciano y el hipertenso de la raza negra. La nitrendipina ha demostrado disminuir el riesgo de enfermedad cerebrovascular pero no del infarto agudo del miocardio en la HTA sistólica en un ensayo clínico controlado con placebo.

Los derivados no dihidropiridínicos son una alternativa de tratamiento en los pacientes con antecedentes de infarto del miocardio y contraindicaciones a bloqueadores beta y en pacientes con migraña o con taquicardias auriculares y fibrilación.

Los BCC pueden ser una alternativa en hipertensos con angina. En pacientes diabéticos el uso de BCC ha estado asociado a un aumento del riesgo de infarto del miocardio con relación al uso de IECA.

Todos los BCC de acción corta deben ser evitados porque son los medicamentos de este grupo que se ha asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Las caractísiticas farmacocinéticas, efectos indeseables y contraindicaciones pueden ser consultadas en el tema de tratamiento para la cardiopatía isquémica.

Bloqueadores alfa adrenérgicos

En años recientes, los derivados de las quinazolinas han expandido su uso en el tratamiento de la HTA. Sin embargo, resultados de ensayos clínicos reportados en el año 2000, han demostrado que el uso de la doxazosina se asocia con un aumento del riesgo de IC, lo que limitará la expansión de su prescripción.

Los más ampliamente utilizados son la prazonina, doxazosina y la terazosina.

Acciones farmacológicas. Todos provocan una reducción similar de la tensión arterial por disminución de la RVP secundaria a una relajación del músculo liso arterial y venoso, con un incremento reflejo muy pequeño de la FC y del GC. La taquicardia es mucho menor que la inducida por los vasodilatadores directos como la hidralazina, lo que se explica porque no afectan los receptores alfa$_2$ presinápticos. Además, causan un aumento de la renina plasmática, efecto más marcado para la prazosina y la terazosina. No afectan el flujo sanguíneo renal. Modifican el perfil lípidico favorablemente debido a que incrementan las HDL-colesterol entre 6 y 20 %, la terazosina es la que mayor incremento produce. Con la administración crónica no se desarrolla tolerancia a sus efectos, a pesar que puede ocurrir retención de sodio y agua; se recomienda asociarlos a un diurético.

Mecanismo de acción. La vasodilatación que producen se debe a que bloquean los receptores alfa$_1$ possinápticos en el músculo liso vascular.

Farmacocinética. La absorción oral es adecuada, su biodisponibilidad varía según el compuesto de 57, 65 y 82 % para la prazosina, doxazosina y la terasozina respectivamente. El volumen de distribución es elevado para la doxazosina (98 L) y mucho menor para los otros 2 compuestos.

Todas se unen en más de 90 % a las proteínas plasmáticas, con más de 98 % para la doxazosina.

La prazosina tiene un t ½ de 2,5 h y una corta duración de acción, por lo que requiere administrarse 2 a 3 veces al día, mientras que el doxazosina es de 13 a 16 h y el de la terazosina es de 12 h, ello permite que con una administración al día de ambos fármacos, se logre el efecto deseado sobre la tensión arterial. Todos los compuestos se metabolizan a nivel hepático a metabolitos inactivos que se excretan por vía biliar, por tal motivo las alteraciones de la función renal no requieren ajustes de dosis.

Efectos indeseables. Presentan un perfil de seguridad similar. La hipotensión postural con mareos y ce-

falea son las reacciones adversas más frecuentes, el cual se puede presentar desde la primera dosis (fenómeno de la primera dosis) que puede llevar al colapso cardiovascular. Se recomienda que las primeras dosis se deben administrar con el paciente acostado y con dosis bajas de 0,5 mg, sobre todo en pacientes ancianos donde es muy frecuente la hipotensión postural.

También se han observado vértigo, fatiga, astenia, edemas periféricos, palpitaciones y taquicardia, somnolencia, polaquiuria, incontinencia urinaria (más en la mujer), náuseas, congestión nasal (más con terazosina) y algunos casos de priapismos.

Usos. Son medicamentos de segunda línea en la HTA, aunque en hipertensos con hiperplasia prostática y dislipidemias asociadas, pueden ser una opción terapéutica útil para ambas condiciones clínicas.

Antagonistas del receptor de la angiotensina

El sistema renina angiotensina aldosterona es un objetivo diana para estudiar la patogénesis de enfermedades cardiovasculares y para el desarrollo de la terapéutica. El más reciente avance en el tratamiento de la HTA lo constituye los ARA, ya que al disponer de nuevos agentes no pépticos activos por v.o., ha permitido un mayor uso de estos.

En la actualidad se dispone del losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán y eprosartán.

Acciones farmacológicas. La eficacia antihipertensiva se ha demostrado en hipertensos ligeros, moderados y severos, donde el irbesartán, candesartán y telmisartán son ligeramente más efectivos que el losartán, considerado como el medicamento prototipo del grupo. Son tan efectivos como los bloqueadores beta y BCC en disminuir la tensión arterial.

La capacidad para disminuir la tensión arterial es independiente del sexo, la edad y el color de la piel, aunque posiblemente son menos eficaces en hipertensos de la raza negra.

El efecto antihipertensivo es el resultado de una combinación de acciones como vasodilatación, disminución de fuerza de contracción y la FC, aumento de la excreción de sodio y agua, así como una disminución de la actividad simpática.

El efecto natriurético se mantiene con la administración crónica de estos agentes y al igual que otros antihipertensivos, producen una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en hipertensos.

Los ARA aumentan las concentraciones de renina plasmática sin repercusión sobre la tensión arterial, no modifican el filtrado glomerular e incrementan el flujo sanguíneo renal.

Estudios preliminares sugieren que disminuyen la excreción renal de albúmina, esto pudiera tener beneficios potenciales en pacientes diabéticos y no diabéticos con proteinuria o microalbuminuria.

Mecanismo de acción. Impiden la acción de la angiotensina II al bloquear competitivamente los receptores 1 de angiotensina (AT_1), que conduce a la vasodilatación y otros efectos que contribuyen a la disminución de la tensión arterial.

Farmacocinética. El perfil farmacinético de los agentes que componen el grupo aparece en la tabla 7.7. No obstante, poseer diferencias en los patrones farmacocinéticos que potencialmente pueden determinar diferencias en la eficacia, se pueden observar características comunes. La absorción no es afectada por la ingestión de alimentos excepto para el valsartán y algunas formulaciones del eprosartán que produce una disminución de la absorción de 40 y 25 % respectivamente. El cilexetilo de candesartán, es el éster que se absorbe de este compuesto por v.o. Solo se convierten en metabolitos activos, después de ser absorbidos el losartán y el candesartán.

Todos se unen en un porcentaje elevado a las proteínas plasmáticas donde se destaca el telmisartán que lo hace en 99 %. Son eliminados por vía renal y biliar en diferentes grados, excepto el telmisartán que lo hace por las heces fecales. Requieren ajuste de dosis en caso de daño renal, el candesartán (en dosis mayores de 12 mg/día) y el eprosartán, a pesar que este último se elimina por vía renal en un porcentaje pequeño.

Efectos indeseables. Son usualmente ligeros y pueden aparecer con su uso hipotensión sintomática, sobre todo con las primeras dosis y en pacientes con depleción de volumen intravascular como al administrar altas dosis de diuréticos. La hipotensión es mucho menos frecuente en pacientes hipertensos a pesar de estar tratándose con diuréticos. Además, se han reportado hiperpotasemia, disfunción renal, aumento transitorio de las enzimas hepáticas y disminución de la eritrocitosis en pacientes trasplantados.

Con losartán se han observado algunos casos de angiodema (no claramente establecida la asociación), aumento de la excreción de ácido úrico y alteraciones del gusto, además de los otras toxicidades mencionadas. Para el valsartán se han notificado neutropenia, lipotimias y raramente epistaxis. Mientras que el candesartán produce síntomas parecidos a una infección respiratoria alta con rinitis y faringitis, dolor de espalda, edema periférico y náuseas. Con irbesartán se ha señalado enrojecimiento en la zona.

Tabla 7.7. Principales características farmacocinéticas de los antagonistas del receptor de angiotensina

Medicamento	Biodisponibilidad (%)	Metabolito activo	Tiempo de vida media (h)	Unión a proteínas plasmáticas (%)
Losartán	33	Sí	2 [a]	98,7[b]
Valsartán	25	No	9	95
Irbesartán	70	No	11-15	90 - 95
Candesartán	42	nd	3-11	99,5
Telmisartán	43	No	24	> 99
Eprosartán	15	No	5-7	98

[a] Algunos estudios han reportado de 6-9 h.
[b] Algunos estudios han reportado hasta 99,8 %.
nd. Datos no disponbles
Modificado de: Burnier M, Brunner HR. *Angiotensin II receptor antagonists*. Lancet 2000; 355:637-44.

Usos. Constituyen medicamentos de segunda línea en el tratamiento de la HTA. Son los fármacos a seleccionar en hipertensos que no toleran los IECAs sobre todo por la aparición de tos o que presentan contraindicaciones a estos. El efecto sobre la morbilidad y mortalidad en hipertensos permanece sin establecerse, aunque una docena de ensayos clínicos que están en ejecución, deben de dar repuesta a estas interrogantes lo antes posible.

Contraindicaciones y precauciones de los antagonistas del receptor de angiotensina. Contraindicaciones. No administrar a mujeres embarazadas y que lactan. El candesartán y valsartán no se recomiendan su utilización en presencia de obstrucción biliar. No se deben prescribir a pacientes con estenosis de la arteria renal, porque pueden precipitar una insuficiencia renal aguda, al igual que sucede con los IECA.

Precauciones. Pacientes con daño de la función hepática, estenosis de las válvulas mitral o aórtica y en la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. Las concentraciones de potasio deben ser monitoreadas cuidadosamente sobre todo en pacientes ancianos

Interacciones farmacocinéticas. Similares a las de los IECA.

Vía de administración. Se administran por v.o.

Medicamentos que actúan centralmente

Los medicamentos más usados del grupo son la alfa metildopa y la clonidina. Son menos utilizados el guanabenz y la guanfacina. Recientemente se comercializó la moxonidina.

Alfa metildopa y clonidina

Acciones farmacológicas. La metildopa tiene una acción antihipertensiva moderada, con un inicio de acción lento que puede demorar varios días en hacerse evidente. La disminución de la tensión arterial es consecuencia de una reducción de la RVP y de la FC. El GC y el flujo sanguíneo renal se mantienen sin alteración. Produce retención de sodio y agua que puede explicar la disminución de la eficacia antihipertensiva, la que se recupera con la adición de un diurético.

La clonidina tiene acciones similares excepto que su inicio de acción es rápido.

Mecanismo de acción. Disminuyen la actividad simpática central al estimular receptores α_2 possinápticos inhibidores del centro vasomotor bulbar. La alfa metildopa produce la acción al formar el falso neurotransmisor alfa-metilnoradrenalina al competir con los sustratos habituales para las síntesis de catecolaminas. La clonidina los estimula directamente.

También bloquean terminales nerviosas periféricas en arteriolas que contribuyen a la vasodilatación.

Farmacocinética. La metildopa no se absorbe por completo por el TGI con una biodisponibilidad que varía entre 8 y 62 %. Sufre un importante efecto del primer paso (sulfoconjugación) a nivel de la pared intestinal, por el cual 50 % del medicamento se transforma en el metabolito activo metildopa sulfato. Se excreta por vía renal y una pequeña cantidad por la leche materna. Su t ½ oscila entre 6 a 12 h

La clonidina se absorbe entre 60 y 90 % de una dosis oral, sufre un efecto del primer paso (50 a 60 %) por el hígado. Su t ½ de eliminación es de 12 a 15 h, pero sus efectos pueden durar hasta 24 h.

Ambas sustancias requieren ajuste de dosis en caso de alteración de la función renal. La clonidina también requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos. Sin embargo, la clonidina transdérmica es bien tolerada en ancianos.

Efectos indeseables. Las reacciones adversas con metildopa se observan al inicio del tratamiento en más de 15 % de los pacientes pueden aparecer lasitud, somnolencia, depresión y disfunción sexual. Con menor frecuencia se han encontrado anemia hemolítica, alteraciones de la función hepática, parkinsonismo, erupciones cutáneas, diarreas, mareos y un síndrome parecido al *lupus* eritematoso.

Con clonidina los más frecuentes son sequedad de la boca, somnolencia, mareos, náuseas e impotencia. La suspensión brusca, sobre todo cuando se administra en altas dosis produce un efecto rebote.

Usos. La alfa metildopa está indicada para la terapia de mantenimiento en la hipertensión gravídica. Además se emplea como medicamento asociado en la hipertensión refractaria y en las urgencias hipertensivas.

La clonidina se emplea en las urgencias hipertensivas y en hipertensos que tiene asociada una migraña.

Ambos fármacos son de segunda línea en el tratamiento de la HTA.

Interacciones medicamentosas. Aumentan el efecto antihipertensivo los diuréticos, bloqueadores beta, BCC, fenotiacinas, alcohol, anestésicos, ansiolíticos e hipnóticos, baclofeno y nitratos. Lo disminuyen los AINE, corticosteroides, ATC, barbitúricos, así como los contraceptivos hormonales orales de estrógenos y progestágenos. Los antisicóticos aumentan el extrapiramidalismo.

El tratamiento previo con clonidina retrasa el efecto antihipertensivo del captopril. Los ATC antagonizan el efecto de la clonidina y aumentan el riesgo de su efecto rebote, al igual que lo hacen los bloqueadores beta.

Vía de administración. La alfa metildopa se administra por v.o., i.m. e i.v. La clonidina por v.o.

Reserpina

Pertenece al grupo de los bloqueadores de la neurona adrenérgica, es un compuesto milenario, que procede originalmente de la raíz de la *Rawolfia serpentina* y que fue empleado en la antigüedad para el insomnio y como antídoto en mordeduras de serpientes. Se comercializó como antihipertensivo a principios de la década de los 50 del siglo XX, pero su perfil beneficio/riesgo ha evolucionado de forma tortuosa, ya que se le han atribuido diferentes efectos indeseables como cáncer de mama en la mujer, que fue negado posteriormente, así como una alta tasa de depresión y suicidios. En la actualidad diferentes personalidades mundiales abogan por un mayor uso del fármaco, por considerarlo efectivo para disminuir la tensión arterial, con la precaución de prescribirlo en dosis menores que 0,25 mg al día para evitar la depresión mental, y por ser de bajo costo.

Acciones farmacológicas. Después de 2 a 3 semanas de tratamiento con reserpina, comienza a producirse una reducción moderada de la tensión arterial, como consecuencia de disminuir la RVP, principalmente la arteriolar y del GC. Con la administración crónica este último se recupera pero la vasodilatación no.

Además, produce bradicardia y reducción de la actividad plasmática de renina. El descenso de la tensión arterial induce retención de sodio y agua que puede contrarrestar su eficacia antihipertensiva, por lo que se recomienda asociarla a un diurético en bajas dosis.

El flujo sanguíneo renal puede disminuir al inicio del tratamiento, pero posteriormente se recupera.

Mecanismo de acción. Produce una destrucción de los gránulos de almacenaje de catecolaminas en forma irreversible al unirse fuertemente a las membranas de las vesículas, y provoca una liberación del neurotransmisor hacia el citosol de la neurona que es metabolizado por la enzima monoaminooxidasa (MAO-A), como consecuencia ocurre una disminución de la liberación de noradrenalina de la terminación nerviosa y con ello, una inhibición de la actividad simpática central y la actividad simpática periférica. Algunos consideran que su acción central es la más importante.

Se necesita depletar 80 % de las catecolaminas para que el efecto sobre la tensión arterial sea evidente.

Farmacocinética. Se absorbe de manera adecuada en el TGI y se distribuye ampliamente en el organismo por ser muy liposoluble. Atraviesa la barrera placentaria y la hematoencefálica, así como aparece en la leche materna.

Su acción comienza entre 1 y 2 semanas después de su administración oral, alcanzando el efecto máximo a las 4 semanas de tratamiento. Por vía i.m. su efecto se hace evidente entre 1,5 y 3 h de haberse suministrado y persistiendo su acción por 6 a 12 h. La administración i.v. no se recomienda porque puede provocar elevaciones bruscas de la tensión arterial por la salida de altas concentraciones de noradrenalina al citosol que no pueden ser metabolizadas por la MAO, que se liberan al espacio sináptico e interactúan con los receptores alfa adrenérgicos y produce vasoconstricción. Se excreta 8 % metabolizada por vía renal y 60 % por las heces sin modificación

Efectos indeseables. Con su uso pueden aparecer de forma frecuente la depresión mental, la somnolencia y la dificultad para concentrarse. En dosis no mayores que 0,25 mg/día, la depresión es rara. También pueden ser frecuentes la congestión nasal, dispepsia con náuseas y vómitos, así como aumento del

peso corporal por retención hídrica y el estímulo del centro del apetito.

En ocasiones se han presentado diarreas, alteraciones de la visión, cefalea, insomnio, pesadillas, broncospasmos, bradicardia, alteraciones de la conducción cardíaca y disminución de la libido. Más raramente se han asociado con su uso galoctorrea, ginecomastia, extrapiramiladismo, reactivación de úlceras gástricas e hipotensión postural. En general en bajas dosis es un medicamento bien tolerado.

Usos. Se puede emplear en todos los grados de la HTA. Se considera un medicamento de segunda línea en el tratamiento antihipertensivo. Se necesitan más investigaciones para evaluar su impacto sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Vías de administración. Oral, i.m. y i.v.

Contraindicaciones y precauciones de los inhibidores de la actividad simpática.

Contraindicaciones. Bloqueadores beta adrenérgicos. Asma bronquial o historia de enfermedad obstructiva, IC descontrolada, angina de Prinzmetal, bradicardia marcada, síndrome del nodo enfermo, hipotensión arterial, bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grados, *shock* cardiogénico y en monoterapia en el feocromositoma.

Bloqueadores alfa IC por obstrucción mecánica como la estenosis aórtica.

Inhibidores centrales. La metildopa no administrar en presencia de depresión activa, enfermedad hepática activa, porfiria y feocromositoma. La clonidina no prescribir en la porfiria .

Reserpina. No usar en pacientes con depresión activa o antecedentes de padecerla, con úlcera péptica activa, colitis ulcerativa, Parkinson y feocromocitoma.

Contraindicaciones. Asma bronquial o historia de enfermedad obstructiva de las aéreas, ICC, angina de Prinzmetal, bradicardia marcada, síndrome del nodo enfermo, hipotensión arterial, bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grados, *shock* cardiogénic y uso en monoterapia en el feocromositoma.

Precauciones. Bloqueadores beta. Embarazo, lactancia, bloqueo aurículoventricular de primer grado, empeoramiento de la función hepática y renal para los que se metabolizan o excretan a esta nivel, diabetes mellitus, miastenia gravis, antecedente de hipersensibilidad, ya que puede dar una respuesta alérgica exagerada por incrementar la sensibilidad a los alergenos, sobre todo con propranolol.

Bloqueadores alfa. Embarazadas y mujeres que lactan. Además para la doxazosina pacientes en riesgo de sudesarrollar IC y para la prazosina alteración de la función hepática o renal y los ancianos.

Inhibidores centrales. La metildopa (alteración de la función renal, antecedentes de enfermedad hepática y depresión mental) la clonidina (síndrome de Raynaud, antecedentes de enfermedad oclusiva periférica e historia de depresión mental) y la reserpina (enfermos debilitados, ancianos, arritmias cardíacas, infarto del miocardio, insuficiencia renal, litiasis renal, epilepsia y alérgicos como los que padecen de asma bronquial).

Vasodilatadores directos

Se incluyen en el grupo la hidralazina, nitroprusiato de sodio, sulfato de magnesio, minoxidil y el diaxózido.

Los vasodilatadores directos con frecuencia producen taquicardia refleja, aumento del GC y retención de sodio y agua, que hacen que aparezca tolerancia al efecto antihipertensivo. Por esta razón, deben administrarse con un bloqueador beta o un inhibidor de la actividad simpática central y un diurético. Raramente producen hipotensión ortostática.

Hidralazina

Es el compuesto prototipo de los derivados ftalazínicos (dihidralazina, todralazina y cadralazina).

Acciones farmacológicas. Disminuye tensión arterial por una reducción de la RVP arterial y arteriolar, por lo que produce poca hipotensión postural. La reducción de la tensión arterial conlleva un aumento reflejo de la actividad simpática que conduce a tolerancia de sus efectos por las acciones antes mencionadas. El aumento del GC es más marcado en pacientes con IC, por lo que se usa en el tratamiento de esa enfermedad.

Mecanismo de acción. Produce vasodilatación por un efecto relajante directo de la fibra vascular lisa al bloquear la participación del calcio en la contracción vascular. Puede inhibir centros vasomotores diencefálicos.

Farmacocinética. Tiene un importante efecto del primer paso por el hígado y a nivel de la pared intestinal, esto hace que cuando se administra junto con los alimentos aumente su biodisponibilidad, por competir por el sitio de biotransformación de la mucosa intestinal.

Su eliminación está sujeta a polimorfismo de acetilación y existen los acetiladores lentos y los rápidos. Las concentraciones plasmáticas del medicamento son altas en los lentos, con una biodisponibilidad de 35 %, mientras que en los rápidos la biodisponibilidad es de 10 %. En general, la hidralazina se excreta ampliamente metabolizada, puesto que menos de 10 % del

fármaco se elimina sin metabolizar. Sin embargo, en caso de insuficiencia renal las concentraciones séricas se elevan, por lo que hay que tener cuidado con su administración y si es necesario ajustar la dosis.

Su t ½ plasmático oscila entre 2 y 4 h, aunque sus efectos persisten por más tiempo.

Efectos indeseables. En más de 10 % de los pacientes aparecen cefalea, astenia, mareos, edema y rubor, los que pueden disminuir su incidencia con la administración concomitante de un bloqueador beta. El efecto adverso más grave es un síndrome parecido al *lupus* eritematoso que aparece con dosis superiores a los 100 mg/día y con tratamientos prolongados, que ha disminuido su frecuencia con la reducción de la dosis, la que se recomienda mantener por debajo de 100 mg/día. Desaparece rápidamente al suspender la administración del fármaco. Se debe sospechar su presencia cuando exista pérdida de peso sin explicación, dolores articulares o cualquier enfermedad sin causa aparente.

Otros efectos tóxicos asociados con su utilización son taquicardia, palpitaciones y dolor anginoso con cambios electrocardiográficos de isquemia miocárdica, trastornos gastrointestinales, anemia, leucopenia, reacciones alérgicas con urticaria, fiebre y conjuntivitis, así como insomnio y parestesias.

Se han reportado casos de neuritis periféricas en acetiladores rápidos por deficiencia de piridoxina (vitamina B6) que es depletada por un metabolito de la hidralazina.

Usos. Medicamento de segunda línea en la HTA. Se ha empleado en la HTA de moderada a severa y en las crisis hipertensivas. Generalmente es un medicamento que se usa como tratamiento adyuvante de otros. También se emplea en la hipertensión gravídica o gestacional.

Vías de administración. Oral, i.v. e i.m.

Precauciones. Hidralazina. Pacientes con insuficiencia renal, angina, enfermedad coronaria y cerebrovascular. Nitroprusiato de sodio. Pacientes con hipotiroidismo, daño de la función renal, ancianos, enfermedad coronaria isquémica, embarazo y mujeres que lactan. La venóclisis se debe proteger de la luz porque lo transforma en tiocionatos. Cuando se diluya en soluciones glucosadas para su administración, se debe preparar cada 4 h o antes si aparecen cambios de coloración que indican deterioro de la solución. Minoxidil. Pacientes con cardiopatía coronaria. Diazóxido. Cardiopatía isquémica, embarazo, empeoramiento de la función renal, coartación de la aorta, shunt arteriovenoso. Se debe evaluar regularmente la glicemia, presión arterial, leucocitos y plaquetas.

Interacciones farmacológicas. Aumentan el efecto antihipertensivo de la hidralacina todos los medicamentos antihipertensivos, el alcohol, los anestésicos, antisicóticos, ansiolíticos e hipnóticos, los antidepresivos, la L-dopa, baclofen y los nitratos. Disminuyen su eficacia antihipertensiva los AINE, los corticoides y la carbenoxolona.

Nitroprusiato de sodio

Considerado como el fármaco antihipertensivo más potente como vasodilatador y generalmente recomendado para el tratamiento de las emergencias hipertensivas incluyendo la encefalopatía hipertensiva.

Acciones farmacológicas. Comparte las acciones descritas para la hidralacina, excepto que tras la administración i.v. se produce una rápida disminución de la tensión arterial por vasodilatación arterial y venosa.

La venodilatación produce una reducción de la tensión intraventricular al final de la diástole, que conduce a una disminución del consumo de oxígeno, por tal motivo, los pacientes con angina de pecho mejoran con la administración del nitroprusiato. La disminución de la precarga produce una disminución del GC que contribuye a sus efectos antihipertensivos.

En pacientes con IC se produce un incremento marcado del GC como consecuencia de la disminución de la resistencia a la eyección ventricular (disminución de la poscarga).

Mecanismo de acción. Produce una relajación directa del músculo liso vascular secundario a un complejo de acciones caracterizadas por el antagonismo con el calcio, hiperpolarización de las membranas vasculares, que se hacen menos excitables a los estímulos y aumento de las prostaglandinas vasodilatadoras secundario a la interacción con receptores específicos que contienen grupos sulfidrilos y que permiten la unión con grupos nitro presentes en el nitroprusiato.

Farmacocinética. El medicamento es rápidamente metabolizado en el organismo, con un t ½ de 1 a 2 min, se requiere de administración continua por vía i.v. para mantener el efecto sobre la tensión arterial. Su acción comienza a los 30 s y cuando se detiene su infusión, en menos de 10 min la tensión arterial retorna a los valores previos a su administración.

Se transforma en los hematíes a cianuro y posteriormente en el hígado a tiocianatos, que son metabolitos activos. Los pacientes con daño de la función hepática pueden presentar una acumulación de cianuros e intoxicación, la que se trata con la administración de dicobalto edetato o con la asociación nitrato sódico más tiosulfato de sodio, similar al tratamiento del envenenamiento por cianuro. Los metabolitos tóxicos pueden acumularse por una administración prologada de 3 a 4 días, por dosis altas (> 100 μg/kg/min) y por alteración de la función renal, principal vía de eliminación de estos.

Efectos indeseables. Por una rápida reducción de la tensión arterial se pueden ver cefalea, mareos, náuseas, dolor abdominal, palpitaciones, dolor retroesternal, ansiedad y sudación.

Por acumulación de los cianuros se pueden presentar taquicardia, sudación, hiperventilación, arritmias y ácidosis metabólica (discontinuar tratamiento y administrar antídotos).

La acumulación de tiocianatos se manifiesta por taquipnea, bradicardia, extrasístoles, zumbidos de oídos, desorientación, psicosis, espasmos musculares, náuseas, vómitos, diarreas, artralgias y acidosis metabólica. Se puede tratar con la suspensión del medicamento y suministrando cloruros, para que este desplace a los tiocianatos de los sitios de distribución que son los mismos que el ion cloruro. Se han reportado casos de hipotiroidismo en pacientes con insuficiencia renal.

Usos. Medicamento de elección para tratar las emergencias hipertensivas.

Interacciones medicamentosas. Similares a la hidralacina.

Vïa de administración: i.v.

Minoxidil

Posee igual perfil de acciones farmacológicas que la hidralacina pero con una vasodilitación mucho más potente.

Su acción vasodilatadora se debe a la activación de los canales de potasio. Se elimina menos de 12 % del medicamento sin modificar por la orina, ya que se metaboliza intensamente por el hígado y tiene un t ½ de 3 a 4 h pero sus efectos pueden durar hasta 72 h, probablemente debido a la alta afinidad por el músculo liso vascular.

Más de 30 % de los pacientes tratados sufren efectos indeseables como consecuencia de su potente acción vasodilatadora. También en un número elevado de personas se ha reportado hipertricosis. Además, puede producir retención de sodio y agua, edema periférico, así como elevación de la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre.

Se utiliza para la hipertensión refractaria. Faltan estudios que lo comparen con la terapia antihipertensiva moderna.

Vías de adminitración. v.o.

Diazóxido

Potente vasodilatador areriolar que se emplea en las emergencias hipertensivas, con efectos farmacológicos similares a la hidralazina, pero que causa una marcada retención de sodio y agua.

Desde el punto de vista farmacocinético se une a las proteínas plasmáticas en más de 90 % con una duración de acción de 12 h, el cual no se relaciona con su t ½ de eliminación. Se metaboliza al nivel hepático y se excreta activo 30 % del fármaco. La insuficiencia renal requiere ajuste de dosis porque aumenta sus concentraciones plasmáticas al disminuir su afinidad por las albúminas séricas, por lo que las dosis no deben superar los 150 mg.

La toxicidad más seria es una hipotensión excesiva (taquicardia y dolor anginoso). Con mayor frecuencia se puede observar hiperglucemia y retención de líquidos.

Se administra por vía i.v. en bolo de 150 mg de forma rápida.

Los efectos hemodinámicos a largo plazo de los medicamentos antihipertensivos se muestran en la tabla 7.8.

Contraindicaciones y precauciones de los vasodilatadores directos. Contraindicaciones. Hidralazina. Pacientes con *lupus* eritematoso sistémico idiopático, taquicardia severa, insuficiencia miocárdica por obstrucción mecánica, aneurisma disecante de la aorta, *cor pulmonale* y porfiria. Nitroprusiato de sodio. Alteración severa de la función hepática, deficiencia severa de vitamina B12, hipertensión compensada y atrofia óptica de Leber (se asocia con alteración del metabolismo de los cianuros). Minoxidil. Feocromocitoma. Diazóxido. Ninguna reportada.

Crisis hipertensiva

Considerada como una complicación de la HTA en la que se deben diferenciar 2 formas clínicas: la emergencia y la urgencia hipertensiva, cuya distinción es importante porque indica conductas terapéuticas distintas.

La principal diferencia entre ambas formas de presentación es la presencia o no de daño de órgano diana y no los niveles de tensión arterial.

La emergencia hipertensiva es una infrecuente situación caracterizada por una elevación de la tensión arterial que causa daño de órgano diana o que está induciendo su progresión, si este existía previamente, y que requiere hospitalización del paciente para disminuir rápido la tensión arterial mediante tratamiento parenteral. Las complicaciones que aparecen con las emergencias hipertensivas son el aneurisma disecante de la aorta, encefalopatía hipertensiva, hemorragia o infarto cerebral, isquemia miocárdica, infarto del

Tabla 7.8. Efectos hemodinámicos a largo plazo de los medicamentos antihipertensivos

Parámetro hemodinámico	Aumentan	Disminuyen	No modifican	Aumentan o no modifican	Disminuyen o no modifican
Frecuencia cardíaca	Vasodilatadores Bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos	Bloqueadores beta sin actividad simpática intrínseca Bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos	Diuréticos Bloqueadores beta con actividad simpática intrínseca Inhibidores de la enzima convertidora Antagonista de receptores de angiotensina	Bloqueadores alfa	Inhibidores simpáticos centrales Reserpina
Gasto cardíaco	Vasodilatadores	Reserpina Bloqueadores beta sin actividad simpática intrínseca	Diuréticos Bloqueadores beta con actividad simpática intrínseca Inhibidores de la enzima convertidora	Bloqueadores alfa Bloqueadores de los canales de calcio	Inhibidores simpáticos centrales
Resitencia vascular periférica	-	Todos	-	-	-
Volumen plasmático	Vasodilatadores Reserpina	-	Bloqueadores de los canales de calcio Inhibidores de la enzima convertidora	Bloqueadores beta, bloqueadores alfa Inhibidores simpáticos centrales	Diuréticos
Actividad de renina plasmática	Inhibidores de la enzima convertidora Vasodilatadores diuréticos Receptor de la angiotensina	Bloqueadores beta sin actividad simpática intrínseca	Bloqueadores alfa	Bloqueadores de los canales de calcio Reserpina	Bloqueadores beta con actividad simpática intrínseca Inhibidores simpáticos centrales
Flujo sanguíneo renal	Antagonista de receptores de la angiotensina	-	Bloqueadores alfa Inhibidores simpáticos centrales	Vasodilatadores Bloqueadores de los canales de cacio Inhibidores de la enzima convertidora	Diuréticos Reserpina bloqueadores beta con actividad simpática intrínseca, bloqueadores beta sin actividad simpática intrínseca

miocardio e IC, así como insuficiencia renal y eclampsia como consecuencia del daño de la aorta, cerebro, corazón, riñón y placenta respectivamente.

Numerosas causas pueden originar el daño de órgano y la emergencia hipertensiva como la HTA esencial enfermedades del parénquima (glomerulonefritis), renovascular (estenosis de la arteria renal), endocrinas (feocromocitoma y síndrome de Cushing), medicamentos (cocaína, simpaticomiméticos, eritropoyetina y ciclosporina), hiperreactividad autonómica (síndrome de Guillan-Barré y porfiria intermitente) y el embarazo, entre otras.

El objetivo de la terapéutica antihipertensiva en la emergencia es disminuir la tensión arterial de una manera controlada, predecible y segura, donde no necesariamente se tiene que alcanzar el nivel normal. La tensión arterial se reducirá de forma progresiva, en un período de minutos a 2 h se debe alcanzar disminuir 25 % la tensión arterial media o una reducción de la PAD a niveles de 100 a 110 mm Hg mientras que en las próximas 2 a 6 h se debe alcanzar 160/100 mm Hg de PAS y PAD respectivamente.

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de las emergencias hipertensivas aparecen en la tabla 7.9. El nitroprusiato de sodio y el labetalol son útiles en la mayoría de las emergencias. Los diuréticos deben ser evitados en esta situación, a no ser que exista evidencia de fallo ventricular izquierdo e IC. La razón de no usar natriuréticos es porque en la mayoría de los pacientes se desarrolla una hipovolemia inducida por la elevación de la tensión arterial. Además, se deben evitar los vasodilatadores directos en el aneurisma disecante y en la cardiopatía isquémica, los estimulantes de los receptores α_2 centrales (como clonidina) en la encefalopatía y el infarto cerebral y el nitroprusiato en la eclampsia, porque la relación beneficio/riesgo no es adecuada en estas situaciones clínicas.

Se debe pasar a la v.o. de una manera progresiva tan pronto el paciente sea tributario de esta.

Las urgencias hipertensivas están asociadas con elevaciones severas de la tensión arterial sin síntomas severos ni daño de órganos diana. Son situaciones que requieren una disminución de la tensión arterial en pocas horas y generalmente representan a hipertensos asintomáticos y que no estaban diagnosticados, hipertensos mal controlados con el tratamiento actual o con pobre o ningún cumplimiento de este.

Son consideradas urgencias hipertensivas la hipertensión acelerada y maligna, hipertensión severa asociada a glomerulonefritis, a quemaduras extensas, a crisis de esclerodermia, a vasculitis sistémica aguda, a cirugía y a epistaxis, así como la hipertensión de rebote por supresión brusca del tratamiento o la inducida por la administración de medicamentos.

El objetivo del tratamiento en las urgencias es reducir la tensión arterial de 24 a 48 h, hasta su control

Tabla 7.9. Medicamentos por vía parenteral más utilizados en las emergencias hipertensivas

Medicamentos	Dosis	Inicio/duración	Indicaciones especiales	Precauciones
Nitroprusiato de sodio	0,25-10 μg/kg/min	Inmediato/1-2 min	Mayoría de las emergencias	Azotemia y presión intracraneal elevada
Nicardipina	2-15 mg/h	5-10 min/1-4 h	Mayoría de las emergencias	Isquemia coronaria. No usar en la insuficiencia cardíaca congestiva
Labetalol	20-80 mg bolos i.v. cada 10 min 2 mg/min infusión	5-10 min/2-6 h	Mayoría de las emergencias incluyendo la eclampsia	No usar en la insuficiencia cardíaca congestiva*
Hidralazina	10-20 mg bolos 10-50 mg i.m.	10-20 min/2-8 h	Eclampsia	No usar en la isquemia coronaria
Nitroglicerina	5-100 μg//kg/min	1-5 min/5-15 min	Isquemia coronaria	-
Enalapril	1,25-5 mg c/6 h	15 min/4-6 h	Insuficiencia cardíaca congestiva aguda por disfunción ventricular izquierda	Evitar en mujeres embarazadas y en la estenosis de la arteria renal
Fentolamina	5-15 mg./min	1-2 min/3-10 min	Exceso de catecolaminas (feocromocitoma)	-
Fenoldopam	0,1-0,6 μg//kg/min	5-10 min/3-5 min**	Mayoría de las emergencias	Glaucoma

* En el aneurisma disecante de la aorta se debe asociar labetalol con nitroprusiato de sodio.

** Puede durar su acción hasta 30 min.

Tabla 7.10. Medicamentos usados en las urgencias hipertensivas

Medicamento	Dosis (mg)	Inicio/duración	Efectos indeseables frecuentes
Captopril	25 repetir si es necesario	15 - 30 min/6-8 h	Hipotensión arterial
Clonidina	0,1-0,2 repetir c/h hasta 0,6	30 - 60 min/ 8-16 h	Hipotensión arterial, mareos y boca seca
Labetalol	200-300 repetir c/ 2-3 h	30 min-2 h/2-12 h	Broncospasmo, bloqueo A-V, Hipotensión ortostática
Prazosina	1-2, repetir c/h según necesidad	1-2 h/8-12 h	Síncope (1ra. dosis), taquicardia e hipotensión ortostática

óptimo en días o semanas sucesivos. El tratamiento se hace por v.o. con los medicamentos que aparecen en la tabla 7.10.

La nifedipina de acción corta por v.o. o sublingual, produce una reducción brusca y marcada de la tensión arterial que no puede predecirse hasta que niveles se reducirá, lo que se ha asociado con efectos adversos como isquemia cerebral, enfermedad cerebrovascular, alteraciones de la conducción, infarto agudo del miocardio, hipotensión arterial severa hasta la muerte y distrés fetal.

Los tratamientos seleccionados para la emergencia y para la urgencia hipertensiva no tienen evidencias disponibles que apoyen su utilización y generalmente están basados en el consenso de expertos.

Bibliografía

Abramowicz, M., y G. Zuccotti editores (2001): "Drugs for hipertensión". The Medical Letter; 43: 17-22.

_____ (2001): "Which beta-blocker?" The Medical Letter; 43: 9-11.

Burnier, M.y H.R. Brunner (2000): "Angiotensin II receptor antagonists". Lancet 2000; 355: 637-44.

Collins, R., R. Peto, S. MacMahon, et al. (1990): Blood pessure, stroke and coronary heart disease, part 2, short-term reductions in blood pessure: overview of randomised drug trials in their epidemiological contex. Lancet; 325: 827-38.

He, J., PK. Whelton (2000): "Selection of initial antihypertensive drug therapy". Lancet; 356: 1942-3.

Lindon, M.H., M.B. Wing, M. Christopher, M. Reid, R., Philip, B.S., Lawrence J. Beilin, M. A. Brown, L.R. Garry, et al. (2003): "A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly". N. Engl J; 348:583-92.

MacMahon, S., B. Neal (2000): Differences between blood-presure-lowering drugs. Lancet, 356: 352-3.

Montserrat, D.E., J.R. Laporte, E. Barceló, J. Benavent, M. Borrel, J. Casajuana, et al. (2000): Index Farmacologic. Mon Grafic, Barcelona, 5ta. ed., pp. 29-64.

Murlow, C.D.y M. Pignone (2001): "What are the elements of good treatment for hypertension?". Br Med J; 322: 1107-9.

Murphy, M, C. Foster, C. Sudlow, J. Nicholas, C. Mulrow, A. Ness y M. Pignone (2001): "Cardiovascular disorders. Primary prevention". Clin Evid 2001;6: 83.

Mycek, M.J., R.A. Harvey, P.C. Champe (1997): Lippincott´s illustrated reviews: pharmacology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2da ed., pp. 179.

O´Braien, A.A. y C.J. Bulpitt (1997): "Hyperetensive disease". In Speight, T.M. y N.H.G. Halford. Avery´s drug treatment. Ingoprint SA, Barcelona, 4ta. ed., pp. 897-932.

Pahor, M., B.M. Psaty, M.H. Alderman, W.B. Applegate, C. Cavassini, C.D. Furberg (2000): "Health outcomes associated with calcium antagonist compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials". Lancet, 356: 1949-54.

Society of Great Britain (2002): "British National Formulary 43. British Medical Association. Royal Pharmaceutical". Wallingford; The Pharceutical Press,64-106.

The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Research Group (2000): "Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)". JAMA, 283:1967-75.

The Joint National Commitee on Prevention (1997): "Detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med; 157: 2413-60.

Trialists´ collaboration (2000): "Blood presion lowering treatment (BPLT). Effects of ACE inhibitors, calcium antagonist and others blood pressure-lowering: results of prospectively designed overviews of randomised trials". Lancet, 355: 1955-64.

Vaughan, C.J., y N. Delanty (2000): "Hypertensive emergencies". Lancet 2000; 356: 411-7.



Capítulo 8

Insuficiencia cardíaca

Roxana Borroto Regalado

Introducción

La IC representa un complejo síndrome clínico, por lo general debilitante, progresivo e irreversible, al que están expuestos la mayoría de los pacientes cardíacos y en particular, los que padecen de enfermedad coronaria, HTA, valvulopatías o miocardiopatías. En los últimos 10 años se ha revelado como uno de los problemas de salud pública de mayor envergadura, ya que su incidencia y prevalencia continúan en aumento y afectan de 2 a 3 % de la población adulta, en los países occidentales de 8 a 10 % de la población mayor de 65 años, todo lo cual ha producido un impacto social, económico y humano, ya que supone una grave limitación de la calidad de vida del individuo que la padece. La incidencia aumenta de manera significativa con la edad y se comprobó que es de 1 y 10 % en las personas de 50 a 60 años y en los mayores de 80 años respectivamente.

Es por esto que se hace necesario abordar los aspectos más relevantes del tratamiento de la IC, con énfasis en su tratamiento farmacológico.

Concepto, fisiopatología y clasificación

La IC es un síndrome caracterizado por la presencia de síntomas y signos de congestión venosa pulmonar (disnea) y/o sistémica (edemas), o de bajo GC (intolerancia al ejercicio) y reducción de la longevidad, atribuibles a la disfunción mecánica de uno o de ambos ventrículos así como a alteraciones de la regulación neurohumoral.

Fisiopatológicamente la IC se presenta como consecuencia del deterioro de la función contráctil del ventrículo que produce una falla de bomba del corazón, lo cual, se traduce en disminución del GC; se produce además un desbalance entre demanda y aporte de oxígeno. Posteriormente se desencadenan mecanismos compensatorios, como la dilatación e hipertrofia ventricular (cardiomegalia), el aumento de la actividad simpática con aumento de la FC, de la RVP y del tono venoso y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

En los últimos años se ha incrementado el conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y estos nuevos avances han condicionado la reevaluación de las opciones de tratamiento farmacológico con el objetivo de mejorar la calidad de vida, disminuir la morbilidad y aumentar la supervivencia de estos pacientes.

Inicialmente se pensaba que la principal causa de la IC era la retención hídrica, por lo que los pilares del tratamiento lo constituyeron los diuréticos y los digitálicos. Más tarde se concibió la enfermedad como un trastorno hemodinámico, con lo cual, pasaron a desempeñar un papel de primera línea los vasodilatadores periféricos y los agentes inotrópicos positivos, sin embargo, más tarde se comprobó que estos últimos estaban relacionados con un aumento de la mortalidad a pesar de producir beneficios clínicos y hemodinámicos.

En las últimas décadas el interés se centró en la activación patológica de diversos sistemas neurohumorales que caracteriza a la enfermedad, entre ellos el SRAA. Este nuevo hallazgo orientó el tratamiento hacia el uso de fármacos que actuaban sobre este sistema, en particular hacia los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina I en angiotensina II (IECA), los cuales pasaron a ser el tratamiento de elección. En la actualidad se evalúan los antagonistas del receptor de la angiotensina II (AAII) en estudios a gran escala para determinar su eficacia en la IC e incluso la combinación con IECA, lo cual produciría un bloqueo secuencial en el SRAA.

De la misma forma se reevaluó el papel de los betabloqueadores, los que hasta ese momento se contraindicaban en la IC por sus acciones depresoras sobre la función cardíaca, por lo que pasaron a ser recomendados, sobre todo los agentes no selectivos, para bloquear los mecanismos neurohumorales activados patológicamente.

En estos momentos se investigan los mecanismos moleculares y celulares de la IC y si la apoptosis (muerte progresiva programada de los miocitos) es responsable de la progresión de la enfermedad y de la disfunción cardíaca que origina la muerte del paciente. En la figura 8.1 se presenta el algoritmo que describe la fisiopatología de la IC.

Con tales avances del tratamiento de la IC ahora se sabe que es posible revertir el proceso que durante mucho tiempo se consideró irreversible.

Antes de comenzar el tratamiento de la IC es necesario un diagnóstico clínico acertado y la clasificación correcta de esta, factores imprescindibles para orientar la estrategia terapéutica.

La IC puede clasificarse de diversas formas, atendiendo al criterio empleado:.

1. Según la alteración inicial de la función del músculo cardíaco:
   a) Sistólica cuando el fenómeno primario es la disminución del GC por deterioro de la función contráctil. Se caracteriza, en general, por el deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la dilatación de la cavidad (cardiomegalia).
   b) Diastólica cuando se produce una dificultad en el llenado ventricular por deterioro de la relajación (o por obstrucción mecánica al flujo sanguíneo), con la función sistólica conservada. Esta situación se define por la existencia de congestión pulmonar (y/o sistémica) con FEVI normal.

   Los avances en el conocimiento de la enfermedad han aconsejado introducir el término de disfunción ventricular sistólica asintomática, también conocida como IC latente, que hace referencia a las etapas del proceso en que todavía no se producen síntomas, lo cual no significa que no se estén produciendo las alteraciones que conducen al deterioro progresivo de la contractilidad del miocardio.
2. Según su situación funcional, la *New York Heart Association* (NYHA) estableció una clasificación basada en el grado en que la IC afecta la actividad física del paciente, definiendo 4 clases sobre la base de la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis con respecto a la presencia y severidad de la disnea. Así se distinguen:
   a) Clase funcional I: no se producen síntomas durante la actividad ordinaria. No hay limitación de la actividad física.
   b) Clase funcional II: el paciente tolera la actividad ordinaria, pero existe una ligera limitación de la actividad física, aparece disnea con esfuerzos intensos.
   c) Clase funcional III: la actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la ordinaria, está notablemente limitado por la disnea.
   d) Clase funcional IV: el paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

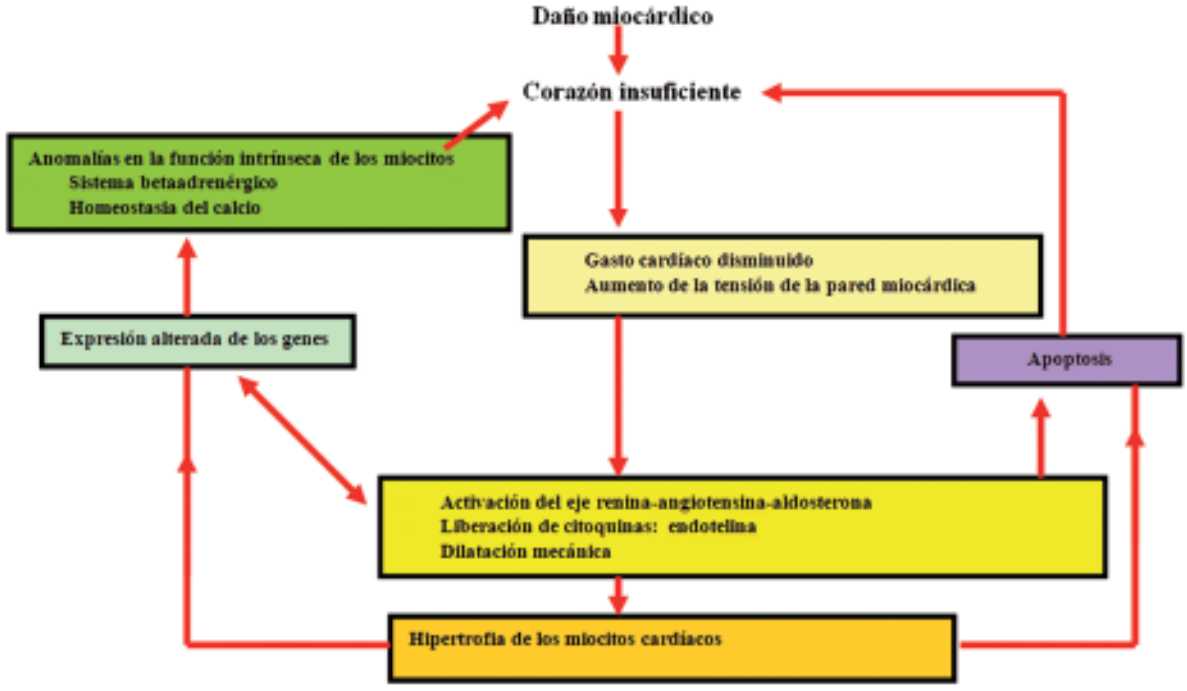


Fig. 8.1. Algoritmo que describe la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.

La clasificación funcional tiene un importante valor pronóstico y se utiliza como criterio decisivo en la elección de determinadas intervenciones terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas. La evaluación periódica de la clase funcional permite seguir la evolución y la respuesta al tratamiento.

Otros criterios utilizados para clasificar la IC:

1. Según el grado de expresión clínica de la enfermedad: compensada, descompensada, inestable, refractaria y terminal.
2. Según el circuito venoso que se congestiona: izquierda, derecha o mixta.
3. Según la rapidez de instauración de los síntomas: IC crónica (también denominada IC congestiva), edema agudo de pulmón y *shock* cardiogénico. El término IC aguda no es tan apropiado como los de edema agudo de pulmón y *shock* cardiogénico, por lo que no se recomienda su uso.
4. Según su etiología, dependiendo de las diferentes cardiopatías que actúan como causa inicial de la disfunción ventricular. La cardiopatía coronaria y la HTA son responsables, de forma aislada o combinada, de 80 % de los casos de IC crónica. A estas causas principales les siguen en orden de frecuencia las lesiones valvulares o congénitas (aproximadamente 10 %) y los diversos tipos de miocardiopatías (aproximadamente 5 %).

Objetivos del tratamiento:

1. Aliviar los síntomas y mejorar la tolerancia al ejercicio.
2. Prevenir la progresión de la enfermedad.
3. Mejorar la calidad de vida.
4. Prevenir las complicaciones, las exacerbaciones agudas y las hospitalizaciones.
5. Disminuir la morbilidad.
6. Disminuir la mortalidad.

De todos ellos, el de mayor relevancia en la actualidad, es prevenir la progresión de la IC mediante el bloqueo de las respuestas neurohumorales tempranas que resultan en una adaptación inadecuada, interviniendo tan pronto se detecte la enfermedad, independientemente de que esta sea sintomática o no. La utilidad del tratamiento en esta fase temprana se ha comprobado.

El método más práctico para detectar tempranamente la IC consiste en vigilar estrechamente a los pacientes que presentan factores de riesgo como infarto del miocardio en la evolución o antecedentes del este, HTA mal controlada, diabetes mellitus, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y edad mayor de 65 años.

Se señalan 3 modalidades de tratamiento de la IC:

1. Tratamiento no farmacológico que se aplica a todos los pacientes y se considera tan importante para mantener la estabilidad como las medicaciones comúnmente usadas. Estas medidas no farmacológicas pueden ser:
   a) Medidas no farmacológicas dirigidas y controladas por el médico que comprenden la eliminación de los hábitos tóxicos (tabaquismo e ingestión de bebidas alcohólicas), la reducción del peso corporal (0,5 kg/semana), la orientación de medidas dietéticas para el control de la hiperlipidemia y la diabetes mellitus si están presentes. Evitar medicamentos no recomendados en la IC por retener agua y sal como los esteroides y los AINE y otros asociados con incremento del riesgo de muerte en pacientes con IC, entre ellos, los antagonistas del calcio con excepción de la amlodipina y los agentes antiarrítmicos clase I.
   b) Medidas no farmacológicas controladas por el paciente que se refieren a la restricción de sal dietética (no más de 3 g/día) y de líquidos (no más de 2 L/día), a la medición diaria del peso corporal para detectar rápidamente si se produce retención de líquido (un aumento del peso corporal de 3 lbs en 24 h es un indicador de que se necesita iniciar el tratamiento con diuréticos o aumentar la dosis si ya se están administrando) y a la realización de ejercicios isométricos (caminar, nadar, montar bicicleta y ejercicios aerobis).
2. Tratamiento farmacológico que incluye 2 grupos de fármacos:
   a) Fármacos con probada eficacia y recomendados para todos los pacientes con IC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo: IECA, betabloqueadores, diuréticos y digitálicos.
   b) Medicamentos a considerar en subgrupos de pacientes con IC como vasodilatadores (hidralazina y dinitrato de isosorbide), bloqueadores del receptor de la angiotensina (losartán), espironolactona, amiodarona, warfarina, estatinas y antihipertensivos.
3. Tratamiento quirúrgico que se aplica solo a pacientes específicos y muchos de los procedimientos quirúrgicos están aún en fase experimental. Entre ellos, se encuentra la cirugía de válvula mitral, revascularización coronaria, remodelado ventricular, cardiomioplastia, implantación de dispositivo desfibrilador-cardioversor, corazón artificial y transplante cardíaco.

En este capítulo se abordará el tratamiento farmacológico de la IC presentando una revisión actualizada de los medicamentos que han probado su eficacia para disminuir la sintomatología, los reingresos y la mortalidad por esta enfermedad, así como de aquellos fármacos que aunque no disminuyen la mortalidad se emplean en algunas situaciones.

Clasificación

Para clasificar los medicamentos que se emplean en el tratamiento de la IC se agruparán según la acción fundamental por la que se emplean y con la que contribuyen al alivio de los síntomas o a frenar la progresión de la enfermedad.

Medicamentos empleados en el tratamiento de la IC según su acción:

1. Medicamentos que reducen la precarga y el volumen intravascular:
   a) Diuréticos.
      - Del asa:
        • Furosemida.
      - Tiacídicos:
        • Hidroclorotiazida.
        • Clortalidona.
        • Metolazona.
      - Ahorradores de potasio:
        • Espironolactona.
2. Medicamentos que inhiben los mecanismos neurohumorales activados en la IC:
   a) IECA:
      - Captopril.
      - Enalapril.
      - Lisinopril.
      - Ramipril.
   b) Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II):
      - Losartán.
      - Candesartán.
      - Valsartán.
   c) Bloqueadores de receptores beta adrenérgicos:
      - Carvedilol.
      - Bisoprolol.
      - Metoprolol.
3. Medicamentos que aumentan la fuerza de contracción del corazón:
   a) Inotrópicos glucósidos:
      - Digoxina.
4. Medicamentos utilizados en diferentes situaciones clínicas que acompañan a la IC:
   a) Vasodilatadores:
      - Hidralazina.
      - Dinitrato de isosorbide.
   b) Antiarrítmicos:
      - Amiodarona.
   c) Inotrópicos no glucósidos
      - Dobutamina.
   d) Anticoagulantes:
      - Warfarina.
   e) Hipolipemiantes:
      - Estatinas.

Fármacos

Se abordan los medicamentos según el orden de prioridad establecido en el tratamiento actual de la IC.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Este grupo terapéutico constituye la piedra angular del tratamiento de la IC en todas sus fases de severidad, aún en la disfunción ventricular asintomática (FEVI < 35 %), siempre y cuando no estén contraindicados, en dosis adecuadas para prolongar la supervivencia.

Se consideran de primera elección en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo luego de un infarto del miocardio y para prevenir la progresión de la nefropatía diabética, así como en el tratamiento de la HTA (ver capítulo correspondiente).

Los IECA surgieron a partir del hallazgo efectuado por Erdos en 1975, de que la enzima conversora de angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de angiotensina I (relativamente inactiva) en angiotensina II (vasoconstrictor potente) es idéntica a la quininasa II que degrada a la bradiquinina (Fig. 8.2).

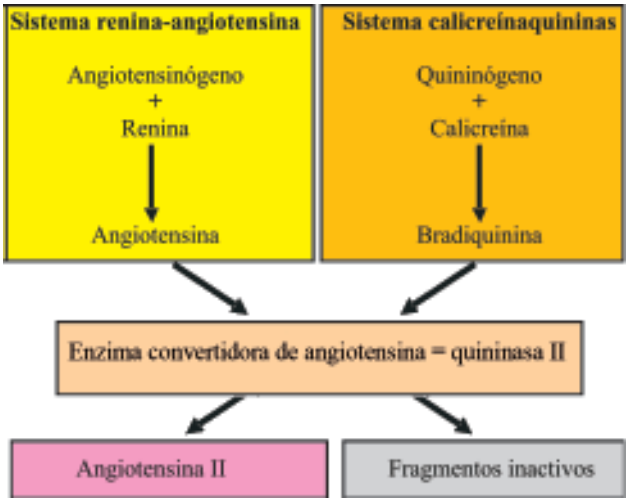


Fig. 8.2. Papel de la enzima conversora de angiotensina o quininasa II en los sistemas renina-angiotensina y calicreína-quininas.

A partir de este momento se comenzó la síntesis industrial de los primeros análogos peptídicos, seguida de la síntesis por ingeniería molecular de numerosos compuestos que suman en la actualidad alrededor de 20. En la tabla 8.1 aparece la clasificación de los IECA según su grupo químico.

Tabla 8.1. Clasificación de los IECA según su grupo químico

Sulfhidrílicos	Carboxílicos	Fosfóricos
Captopril	Enalapril	Fosinopril
Alecepril	Ramipril	Ceranapril
Zofenopril	Perindopril	
	Quinapril	
	Cilazapril	
	Benazepril	
	Delapril	
	Spirapril	
	Lisinopril	
	Trandolapril	

De todos los IECA disponibles solo 6 compuestos (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril y trandolapril) se han aprobado por la FDA para el tratamiento de la IC.

Mecanismo de acción. Los IECA inhiben la producción de angiotensina II que como se ha dicho es un potente vasoconstrictor que favorece la retención de agua y sal a través de la estimulación de aldosterona y estimula además el factor de crecimiento del músculo liso y del músculo cardíaco; paralelamente aumentan las concentraciones de bradiquinina, sustancia vasodilatadora, debido a la inhibición de su degradación. Se ha demostrado que la bradiquinina, ejerce efectos beneficiosos asociados con la liberación de prostaciclina (PgI_2) y óxido nítrico del endotelio vascular, los cuales, pudieran contribuir a los efectos hemodinámicos positivos de los IECA. Por otra parte, en la misma medida que la angiotensina II estimula la liberación de noradrenalina e inhibe su recaptación, los IECA mejoran la densidad de receptores β, modifican la FC, la función de los barorreceptores y la función autonómica, incluyendo el tono vagal. También se ha comprobado que inhiben al péptido vasoactivo endotelina 1, el cual posee acciones antinatriuréticas y mitogénicas que empeoran la IC y se encuentra elevado en el plasma y los tejidos de pacientes con IC y gran afectación hemodinámica.

Este mecanismo de acción tiene la desventaja de que no bloquea completamente los efectos de la angiotensina II, la cual continúa sintetizándose por vías no ECA y aumenta a valores similares o mayores a los del pretratamiento debido a la mayor disponibilidad de angiotensina I. Además, el aumento de los niveles de bradiquinina limita el tratamiento en algunos casos debido a la aparición de tos seca en los tratados.

Acciones farmacológicas. Los beneficios neurohumorales y hemodinámicos de los IECA en la IC incluyen la disminución de la RVP, el aumento del GC y la disminución de los niveles de noradrenalina, aldosterona y arginina-vasopresina.

La acción vasodilatadora inicial mediada por la bradiquinina produce una disminución de la poscarga, mejora el vaciamiento ventricular y aumenta el GC.

El tratamiento a largo plazo produce un efecto antitrófico que impide la remodelación, proceso que ocurre luego de un evento inflamatorio, tóxico o isquémico que produce muerte celular (un infarto del miocardio), o durante la sobrecarga hemodinámica del miocardio (en la estenosis aórtica). La remodelación puede ocurrir a pesar de la hipertrofia inicial de los miocitos viables, la cual ayuda a mantener la volemia y el GC. Si esta hipertrofia no puede mantener estas funciones, el ventrículo izquierdo comienza a dilatarse y produce eventualmente disfunción ventricular izquierda. La remodelación ventricular es inicialmente adaptativa y ayuda a preservar la función cardíaca y la presión del ventrículo izquierdo, pero si este proceso continúa, puede conducir a dilatación adicional e hipertrofia, disminuir la función sistólica y diastólica e iniciar las manifestaciones clínicas de la IC. Esto justifica el uso de IECA, luego del infarto del miocardio para evitar la remodelación secundaria y la evolución hacia la IC.

Los efectos beneficiosos de los IECA ocurren independientemente de los niveles de angiotensina II, como se puede comprobar en pacientes con disfunción ventricular asintomática, en los cuales aún no se ha activado sistémicamente el SRA y sin embargo, el tratamiento con IECA mejora la FEVI. Se piensa que este efecto es mediado parcialmente por la síntesis de prostaglandinas inducida por quininas.

Farmacocinética. Todos los compuestos de este grupo tienen características farmacocinéticas similares, con algunas variaciones en relación con el grado de liposolubilidad, que determina la capacidad del medicamento de penetrar en algunos tejidos. Por ejemplo, el enalapril es hidrofílico, por lo que no atraviesa la barrera hematoencefálica y no inhibe a la ECA en el LCR, mientras que el ramipril sí lo hace. Todos atraviesan fácilmente la barrera placentaria y pasan a la leche materna. La absorción gastrointestinal luego de la administración oral es adecuada; para lograr esto, algunos de los IECA se administran en forma de profármacos como el ramipril, enalapril, fosinopril y trandolapril. Una vez absorbidos se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas. Los que se consideran profármacos son hidrolizados en el hígado al

medicamento activo (ramiprilato, enalaprilato, fosinoprilato y trandolaprilato). Se excretan en su mayor parte por el riñón y en menor grado por las heces fecales. No se conoce si la fracción excretada en las heces fecales, es la parte del fármaco que no se absorbe o la que se excreta a través de la bilis.

Efectos indeseables. El más común de los IECA es la tos seca persistente, la cual es un efecto colateral, ya que se relaciona con la acumulación de bradiquinina en los pulmones. Este efecto se presenta en casi el 39 % de los pacientes tratados con IECA; es más frecuente en las mujeres y en personas no fumadoras, así como en los pacientes que utilizan dosis elevadas de IECA. Es necesario conocer si la tos se debe al medicamento, o a una descompensación de la IC. Para esto se debe realizar un examen físico con exploración pulmonar, así como rayos X de tórax en los casos complicados cuando sea necesario; si se detecta presencia de líquido en los pulmones, será necesario prescribir un diurético y aumentar la dosis de IECA. Si la tos es seca y no productiva y no existe retención de líquido, indica que se debe al efecto colateral del medicamento, y la conducta a seguir puede ser la reducción de la dosis o la sustitución por otro fármaco de la misma familia. Algunos ensayos clínicos han demostrado que el cromoglicato de sodio puede controlar la tos producida por IECA.

La hipotensión postural es otro efecto adverso frecuente, sobre todo relacionado con la primera dosis en particular en pacientes que han sufrido depleción de volumen e hiponatremia por el uso de diuréticos. Se consideran factores de riesgo para la hipotensión postural los ancianos, las obstrucciones de aorta o ventrículo izquierdo, la estenosis de la arteria renal, la IC severa, el daño renal (tasa de filtración glomerular < 30 mL/min), antecedentes de hipotensión postural, la depleción de volumen y la hiponatremia).

Debido a que disminuye el nivel de aldosterona durante el tratamiento crónico con IECA, pudiera producirse hiperpotasemia si se asocian a diuréticos ahorradores de potasio.

Entre otros efectos adversos que pueden presentarse durante el tratamiento están la cefalea, el edema angioneurótico (poco frecuente pero grave, más común en pacientes de la raza negra) (Figs. 8.3 y 8.4), la disgeusia, la trombocitopenia, las reacciones alérgicas que van desde el *rash* cutáneo hasta el edema de la glotis, la impotencia y el daño de la función renal con azotemia.



Fig. 8.3. Vista lateral del angioedema por IECA.



Fig. 8.4. Vista frontal del angioedema por IECA.

Esto último puede suceder en pacientes con alteración en la perfusión renal por estenosis de la arteria renal, IC o diabetes mellitus, o que están bajo tratamiento diurético intensivo, o que presentan daño renal preexistente; según la experiencia acumulada en casi 30 años de uso de estos medicamentos es poco probable que provoquen un daño permanente en el parénquima renal.

Aunque las concentraciones séricas del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y de la creatinina pueden aumentar ligeramente por las alteraciones en la filtración glomerular, estos cambios son reversibles. En un paciente con riesgo de que el uso de IECA produzca daño en la función renal es necesario chequear las concentraciones del BUN y de la creatinina antes y durante el tratamiento, para determinar si se debe continuar el tratamiento o suspenderlo. La elevación rápida o sostenida de 20 % o más sobre la concentración basal obliga a suspender el tratamiento.

A veces se adopta una actitud conservadora al prescribir estos fármacos, tal vez por la preocupación de provocar hipotensión postural o aumentar la concentración de creatinina. Si la hipotensión postural no produce síntomas no hay que preocuparse. Por otra parte, no se debe suspender el medicamento si la concentración de creatinina aumenta de 1,3 a 1,8 mg/dL. Si la concentración aumenta rápido en forma notoria (...) se aconseja suspender el medicamento y evaluar al paciente para buscar un padecimiento renal subyacente, como la estenosis bilateral de la arteria renal.

Interacciones. Los suplementos de potasio y los diuréticos ahorradores de potasio pueden producir hiperpotasemia al asociarse a IECA. La hipotensión puede potenciarse si los IECA se asocian a diuréticos y otros agentes antihipertensivos como betabloqueadores y antagonistas adrenérgicos, así como con anestésicos generales, con el peligro de hipotensión marcada antes, durante y tras una intervención quirúrgica. Los AINE pueden antagonizar las acciones de los IECA y aumentar el riesgo de insuficiencia renal que tiene el empleo de estos medicamentos. Todos los IECA pueden aumentar los niveles de litio.

Usos. ICC. Los IECA se han evaluado en unos 40 ensayos clínicos controlados con placebo que han incluido a más de 7 000 pacientes. En todos ellos, se ha comprobado que estos medicamentos retrasan la progresión de la enfermedad, mejoran la tolerancia al ejercicio, la sintomatología y la calidad de vida y, disminuyen los casos de consulta de urgencia por falla cardíaca. Estos beneficios se han observado en pacientes de uno y otro sexos, en todos los estadios de severidad de la IC, con enfermedad coronaria y sin ella, y en ancianos. Entre estos ensayos se citan el C*ooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS I), el *Study of left ventricular disfunction (SOLVD), vasodilator heart failure tria*l (V-HeFT). El *Survival and ventricular enlargement* (SAVE), el *Trandolapril cardíac evaluation* (TRACE) y el estudio *Acute infarction ramipril efficacy* (AIRE), los cuales mostraron disminución de la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica luego de infarto del miocardio.

Un metaanálisis de 32 estudios aleatorios con 7 105 pacientes mostró una disminución de 23 % ($p<0,001$) en la mortalidad total y 35 % ($p<0,001$) en la meta combinada de hospitalización o muerte por falla cardíaca.

En un metaanálisis publicado recientemente en el que se compilaron los datos de los estudios SOLVD, SAVE, AIRE y TRACE (12 763 pacientes) se reveló que la administración de IECA en pacientes con disfunción ventricular o IC con infarto del miocardio reciente o sin él, reduce en 28 % las tasas de mortalidad, hospitalización e infarto por falla cardíaca.

Hipertensión arterial. Ver tema correspondiente.

Precauciones y contraindicaciones. Precauciones. Los pacientes con depleción hidrosalina, alteración de la función hepática o renal, pacientes bajo tratamiento de diálisis, estenosis de la arteria renal, ancianos, cardiomiopatía hipertrófica, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente. La función renal y el potasio sérico deben ser monitoreados en diabéticos. Primer trimestre del embarazo (categoría C) y lactancia. Se debe descontinuar de inmediato si aparece edema angioneurótico o edema de la glotis.

Contraindicaciones. Al uso de IECA los antecedentes de edema angioneurótico por IECA, la insuficiencia renal anúrica, el 2do. y el 3er. trimestres del embarazo (categoría D), el aumento excesivo de las concentraciones de creatinina sérica o potasio y la estenosis bilateral de la arteria renal.

Presentación, vías de administración y dosis. Para desarrollar estos aspectos se hace referencia los IECA que hasta el momento están aprobados por la FDA para ser usados en el tratamiento de la IC en todos sus grados y en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, después del infarto del miocardio: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril y trandolapril.

Las dosis recomendadas para la IC se han obtenido de los resultados de los numerosos ensayos clínicos realizados en este campo.

El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas, seguidas de un incremento gradual según la tolerancia, teniendo en cuenta que con dosis más altas aumenta la supervivencia y disminuye la necesidad de hospitalización, como se demostró en fecha reciente en el estudio *Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival* (ATLAS).

No se aconseja el uso de IECA por vía i.v., aun en pacientes que han sufrido infarto del miocardio, pues se ha visto que la administración por esta vía conlleva el riesgo de hipotensión. Solo se justifica el uso de la vía i.v. en aquellos pacientes infartados que estén expuestos al riesgo de expansión del infarto y a la remodelación (en infartos grandes), pero debe evitarse su combinación con estreptoquinasa por el peligro de hipotensión.

Por lo tanto, la vía de administración recomendada en la mayoría de los casos es la oral. En pacientes que han sufrido un infarto y presentan signos de disfunción ventricular, el tratamiento con IECA por v.o. debe comenzarse precozmente en los primeros 3 a 14 días después del infarto. En la tabla 8.2 se muestran las dosis recomendadas y la presentación de los IECA señalados.

Recomendaciones para el uso de IECA en la IC:

1. Suspender suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio.
2. Suspender los diuréticos 24 h antes de la primera dosis.
3. Sentar o acostar al paciente 2-4 h después de la primera dosis.
4. Iniciar el tratamiento con bajas dosis.
5. Chequear los síntomas, la presión sanguínea, la hemodinámica y los electrólitos a las 2 semanas de iniciar el tratamiento.
6. Chequear los parámetros anteriores luego de cada aumento de dosis.
7. Aumentar la dosis a menos que se eleven las concentraciones de creatinina sérica por encima de 200 µmol/L y de potasio sérico por encima de 50 mmol/L.
8. Si el paciente es de alto riesgo, hospitalizarlo para iniciar el tratamiento.

Diuréticos

Los diuréticos son esenciales para el alivio sintomático de la IC, por lo que se consideran medicamentos de primera línea, en particular en presencia de edema y congestión pulmonar, signos que ningún otro medicamento controla de forma más adecuada y rápida que un diurético. Aunque es indiscutible su utilidad en pacientes con disfunción ventricular y evidencias de retención de líquidos, no se deben usar en monoterapia, sino combinados con IECA y betabloqueadores, ya que no existen evidencias directas de que los diuréticos del asa o las tiazidas produzcan beneficios pronósticos en pacientes con IC, o sea, no impiden la progresión de la enfermedad, ni disminuyen la mortalidad. Con respecto a la espironolactona, diurético ahorrador de potasio de poca potencia, existen resultados positivos en este sentido, ya que ha demostrado disminuir la mortalidad al combinarse con IECA en estudios controlados con placebo.

Comúnmente los diuréticos que se emplean en la enfermedad cardiovascular se clasifican según el sitio de la nefrona en el que actúan, el cual se relaciona también con la potencia de acción diurética, por lo que se pueden dividir en 3 grupos:

1. Diuréticos del asa de Henle (de gran potencia):
   a) Derivados de las sulfonamidas:
      - Furosemida.
      - Bumetanida.
      - Piretanida.
      - Azosemida.
   b) Derivados del ácido fenoxiacético:
      - Ácido etacrínico.
   c) Derivados de las sulfonilureas:
      - Torasemida.
   d) Con otras estructuras:
      - Muzolimida.

Tabla 8.2. Dosis diarias recomendadas y presentación de los IECA en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Dosis mantenimiento (mg)	Presentación (mg)
Captopril	6,25	25-50**	Tabletas: 12,5; 25;, 50 y 100
Enalapril	2,5	10*	Tabletas: 2,5; 5; 10 y 20
Lisinopril	2,5	5-20	Tabletas: 2,5; 5; 10; 20; 30 y 40
Quinapril	2,5-5	5-10*	Tabletas: 5; 10; 20 y 40
Perindopril	2	4	Tabletas: 2; 4 y 8
Ramipril	1,25-2,5	2,5-5*	Cápsulas: 1,25; 2,5; 5 y 10
Trandolapril	0,5	2-4	Tabletas: 1; 2 y 4

* 2 veces al día.
** 3 veces al día.

2. Diuréticos que actúan en el tubo contorneado distal (TCD) (de potencia intermedia):
   a) Tiazidas y compuestos sulfonamídicos relacionados:
      - Hidroclorotiazida.
      - Clorotiazida.
      - Politiazida.
      - Ciclotiazida.
      - Bendroflumetiazida.
      - Benztiazida.
      - Meticlotiazida.
      - Triclorometiazida.
   b) Congéneres (variantes heterocíclicos del núcleo tiacídico básico):
      - Clortalidona.
      - Indapamida.
      - Metolazona.
      - Quinetazona.
3. Diuréticos que actúan en el TCD y tubo colector (de menor potencia):
   a) Ahorradores de potasio:
      - Antagonistas de la aldosterona: espironolactona.
      - Inhibidores de los canales renales de sodio: triamtereno y amilorida.

Nociones básicas sobre los diuréticos

La reabsorción de sodio en la nefrona se realiza principalmente en el tubo contorneado proximal (TCP), sitio donde habitualmente no se puede interferir con el uso de diuréticos. En segundo lugar, la reabsorción ocurre en el segmento o rama ascendente del asa de Henle (porción gruesa) en donde se reabsorbe el 25 % del sodio filtrado (no se reabsorbe agua). En tercer lugar se produce reabsorción en el TCD y parte proximal del tubo colector en una proporción de 5 y 3 % respectivamente. Los diuréticos del asa actúan a nivel del segmento ascendente del asa de Henle, las tiazidas a nivel del TCD y los ahorradores de potasio a nivel del TCD y parte proximal del tubo colector (Fig. 8.5).

Como resultado de la acción de estos fármacos se interfiere el intercambio iónico en las distintas porciones de la neurona, por lo que los diuréticos que actúan a nivel del asa de Henle o segmentos proximales del TCD, aumentan la eliminación de sodio y potasio y los que actúan a un nivel más distal interfieren el proceso regulado por la aldosterona en el que se intercambia sodio por potasio, de ahí el nombre de ahorradores de potasio.

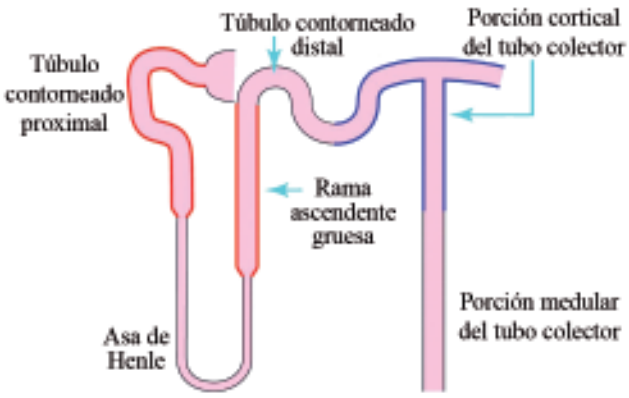


Fig. 8.5. Sitios de acción de los diuréticos.

Mecanismo de acción diurético. Todos los diuréticos, excepto la espironolactona se eliminan inalterados por el riñón. Llegan al sitio de acción, que por lo general es un canal transportador de sodio en la rama ascendente del asa de Henle o en el TCD, se fijan al lado luminal de la célula tubular y allí inhiben el canal transportador. Por tanto, no ejercen ningún mecanismo intracelular.

La espironolactona, por el contrario, se metaboliza a una sustancia activa: canrenona, la cual es responsable del efecto diurético. Su mecanismo es intracelular, pues interfiere la acción de la aldosterona sobre el ARN que lleva información a los ribosomas para que se sintetice una proteína responsable del intercambio sodio-potasio a nivel renal.

Mecanismo de acción en la IC. Tiene 2 componentes: la acción directa sobre la resorción de solutos y agua a nivel de la neurona lo que contribuye a disminuir los síntomas congestivos y los efectos hemodinámicos dados por la disminución de la presión de llenado ventricular (precarga), lo cual contrarresta la dilatación de las cavidades cardíacas. Con relación a esto último se ha comprobado que los diuréticos del asa, en particular la furosemida, aumentan en forma aguda la capacitancia venosa sistémica, lo que beneficia a los pacientes con edema pulmonar aun antes de que se produzca la diuresis. Este efecto puede estar mediado por las prostaglandinas y requiere una función renal óptima.

Acciones farmacológicas. Sobre los electrólitos. Los diuréticos del asa aumentan la excreción de sodio, cloro y potasio e inhiben la reabsorción de calcio y magnesio. Los que tienen un grupo sulfonamida poseen una débil actividad inhibidora de la anhidrasa carbónica y aumentan la excreción de fosfato. En forma

aguda aumentan la excreción de ácido úrico y a largo plazo la reducen. Los diuréticos tiacídicos aumentan la excreción de sodio, cloro y potasio, además del fosfato y el bicarbonato. A largo plazo, disminuyen la excreción de calcio (efecto beneficioso para contrarrestar la osteoporosis en ancianos). Aumentan ligeramente la excreción de magnesio, y pueden producir deficiencia de magnesio en ancianos tratados por tiempo prolongado. Tienen un efecto similar que los diuréticos del asa sobre la excreción de ácido úrico. Los ahorradores de potasio disminuyen la excreción de potasio, hidrógeno, calcio y magnesio y aumentan la de sodio y cloruro. En forma crónica pueden reducir la excreción de ácido úrico.

Sobre la hemodinámica renal. Los diuréticos del asa aumentan el flujo sanguíneo renal total y lo redistribuyen hacia la corteza, mecanismo en el que están implicadas las prostaglandinas y de esta forma los AINE atenúan la acción diurética de estos fármacos. Por esta acción están indicados en pacientes con disminución de la función renal y tasa de filtración glomerular < 30 mL/min.

La mayoría de las tiazidas no alteran el flujo sanguíneo renal y solo en forma variable reducen la velocidad de filtración glomerular debido a incrementos en la presión intratubular. Por este motivo, no se deben administrar a pacientes con trastornos de la función renal y disminución de la tasa de filtración glomerular con excepción de la indapamida y la metolazona, las cuales no disminuyen la filtración glomerular. Los diuréticos ahorradores de potasio no producen efectos significativos sobre la hemodinámica renal.

Otras acciones. Los diuréticos del asa pueden alterar la composición electrolítica de la endolinfa en el oído interno, lo cual puede contribuir a la ototoxicidad inducida por estos medicamentos. Altas concentraciones de espironolactona interfieren con la biosíntesis esteroidea, lo cual ha limitado su papel en la clínica.

Farmacocinética. Las principales características farmacocinéticas se destacan en la tabla 8.3.

Tabla 8.3. Diuréticos empleados en la insuficiencia cardíaca. Farmacocinética y principales efectos indeseables

Diuréticos	Inicio de acción (min)	Efecto máximo (h)	Duración de acción (h)	Efectos indeseables
Diuréticos del ASA				Hipovolemia
				Hipopotasemia
Furosemida oral	20-60	1-2	4-6	Hiponatremia
Furosemida intravenosa	2	0,5	2	Hipomagnesemia,
Ácido etacrínico	30	2	6-8	Ototoxicidad (DA)*
Torasemida oral	20-60	1-2	6-8	Hipofosfatemia
Torasemida intravenosa	60	Depende de la dosis	No disponible	Alteraciones del calcio**
				Hiperlipemia
Tiazidas				Hiperuricemia
Hidroclorotiazida	120	4	6-12	Hiperglicemia
Clortalidona	120	2	48-72	Fotosensibilidad
Metolazona	60	2	12-24	Espasmos musculares
				Parestesias
Ahorradores de potasio				Hiperpotasemia
				Ginecomastia
Amilorida	60-12	6-10	24	Impotencia, amenorrea
Espironolactona	24-48	48-72	+72	*Rash* cutáneo, cefalea, confusión y úlcera péptica

* Diuréticos del asa, especialmente, ácido etacrínico, por este motivo solo se recomienda administrar en pacientes alérgicos a las sulfonamidas. La ototoxicidad por lo general es reversible y es más frecuente cuando se emplea la vía intravenosa rápida.

** Los diuréticos del asa producen hipocalcemia, mientras que las tiazidas producen hipercalcemia, por esta acción ellas son útiles en pacientes con osteoporosis.

Efectos indeseables. Diuréticos del asa y tiazidas. Desequilibrio hidroelectrolítico. La mayoría de los efectos adversos se deben a trastornos del balance hidroelectrolítico. Su empleo descuidado puede causar severa depleción de sodio corporal total, lo cual se expresa en hiponatremia y/o depleción del volumen de líquido extracelular, asociado con hipotensión, disminución de la velocidad de filtración glomerular, colapso circulatorio, episodios tromboembólicos y encefalopatía hepática en pacientes con hepatopatías. Además, el aumento de la concentración de sodio en el túbulo distal secundario a la acción de estos diuréticos, sobre todo cuando se asocia con activación del sistema renina-angiotensina produce un aumento en la excreción de potasio e hidrógeno, causando alcalosis hipoclorémica. Si no hay un aporte dietético suficiente de potasio, puede producirse hipopotasemia e inducir arritmias cardíacas, en particular en pacientes tratados con digitálicos. El aumento en la excreción de magnesio puede ocasionar hipomagnesemia, un factor de riesgo para las arritmias cardíacas. Con relación a este desequilibrio electrolítico ha crecido la atención por ser un contribuyente potencial a la morbilidad cardiovascular en pacientes con IC. Los factores de riesgo para desarrollar hipomagnesemia son: ingestión insuficiente (ancianos) y excreción aumentada: por uso de diuréticos u otros fármacos como etanol, anfotericina B, aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina) y digitálicos. Los diuréticos del asa producen hipocalcemia que se relaciona con nefrocalcinosis y nefrolitiasis, mientras que las tiazidas, al disminuir la excreción de calcio producen hipercalcemia, lo cual disminuye la frecuencia de fracturas óseas en los ancianos tratados con estos fármacos en comparación con los tratados con diuréticos del asa.

Efectos metabólicos. Durante el tratamiento con estos diuréticos se produce disminución de la tolerancia a la glucosa, tal vez por disminución de la secreción de insulina y alteraciones del metabolismo de la glucosa. Como consecuencia de esto se produce hiperglucemia. Se ha planteado que este efecto se relaciona con la depleción de potasio, ya que cuando se administran suplementos de potasio con un diurético se reduce la hiperglucemia. En el metabolismo de las grasas se va a producir un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos totales. Ni la hiperglucemia ni la hipercolesterolemia se producen durante el tratamiento con indapamida.

Otros efectos. La disminución en la excreción de ácido úrico durante el tratamiento diurético crónico produce hiperuricemia, que raras veces llega a la gota. Los diuréticos del asa pueden producir trastornos cutáneos (*rash* y fotosensibilidad), parestesias, depresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales y ototoxicidad, generalmente reversible, que se manifiesta por *tinnitus*, afectación de la audición, sordera, vértigos y sensación de oído ocupado. El efecto ototóxico se presenta con más frecuencia con la administración i.v. rápida y más con el ácido etacrínico que con el resto de los diuréticos del asa (Tabla 8.3). En la figura 8.6 se representa el mecanismo de aparición de las complicaciones por tratamiento diurético prolongado.

Diuréticos ahorradores de potasio

Amilorida y triamtereno. El efecto adverso más peligroso de ellos es la hiperpotasemia, que puede amenazar la vida, sobre todo si el paciente es un anciano cuyo funcionamiento renal es limítrofe, o recibe tratamiento concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio, o con IECA o con AINE, o si recibe suplementos de potasio. El triamtereno es un débil antagonista del ácido fólico, por lo que puede producir megaloblastosis en pacientes cirróticos; además, puede disminuir la tolerancia a la glucosa e inducir fotosensibilización, nefritis intersticial y cálculos renales. Por otra parte, los efectos adversos más comunes de la amilorida son náuseas, vómitos, diarreas y cefalea.

Espironolactona. Como con los anteriores ahorradores de potasio la espironolactona puede causar hiperpotasemia en pacientes con factores de riesgo como los mencionados para amilorida y triamtereno. No obstante, en el estudio controlado con placebo RALES (*randomised aldactone evaluation study)* se comprobó que la hiperpotasemia es infrecuente cuando se emplean bajas dosis de espironolactona (25 mg/día) en combinación con un IECA, y se estableció como riesgo para la hiperpotasemia el empleo de dosis de espironolactona > 25 mg/día. La espironolactona puede inducirr acidosis metabólica en pacientes cirróticos. Debido a su estructura esteroidea, puede causar ginecomastia, impotencia, disminución de la libido, hirsutismo, voz grave e irregularidades menstruales. En el aparato digestivo, puede producir diarreas, gastritis, sangramiento gástrico y úlcera péptica. En el aparato neurológico, puede causar somnolencia, letargo, ataxia, confusión y cefalea. Puede producir además *rash* cutáneo. Se ha comunicado el desarrollo de cáncer de mama en pacientes que tomaron crónicamente la espironolactona, y el uso de altas dosis del fármaco en ratas se relaciona con la aparición de tumores malignos, sin embargo, el efecto cancerígeno aún no está del todo estudiado, por lo que no se puede afirmar categóricamente que el fármaco lo produzca.

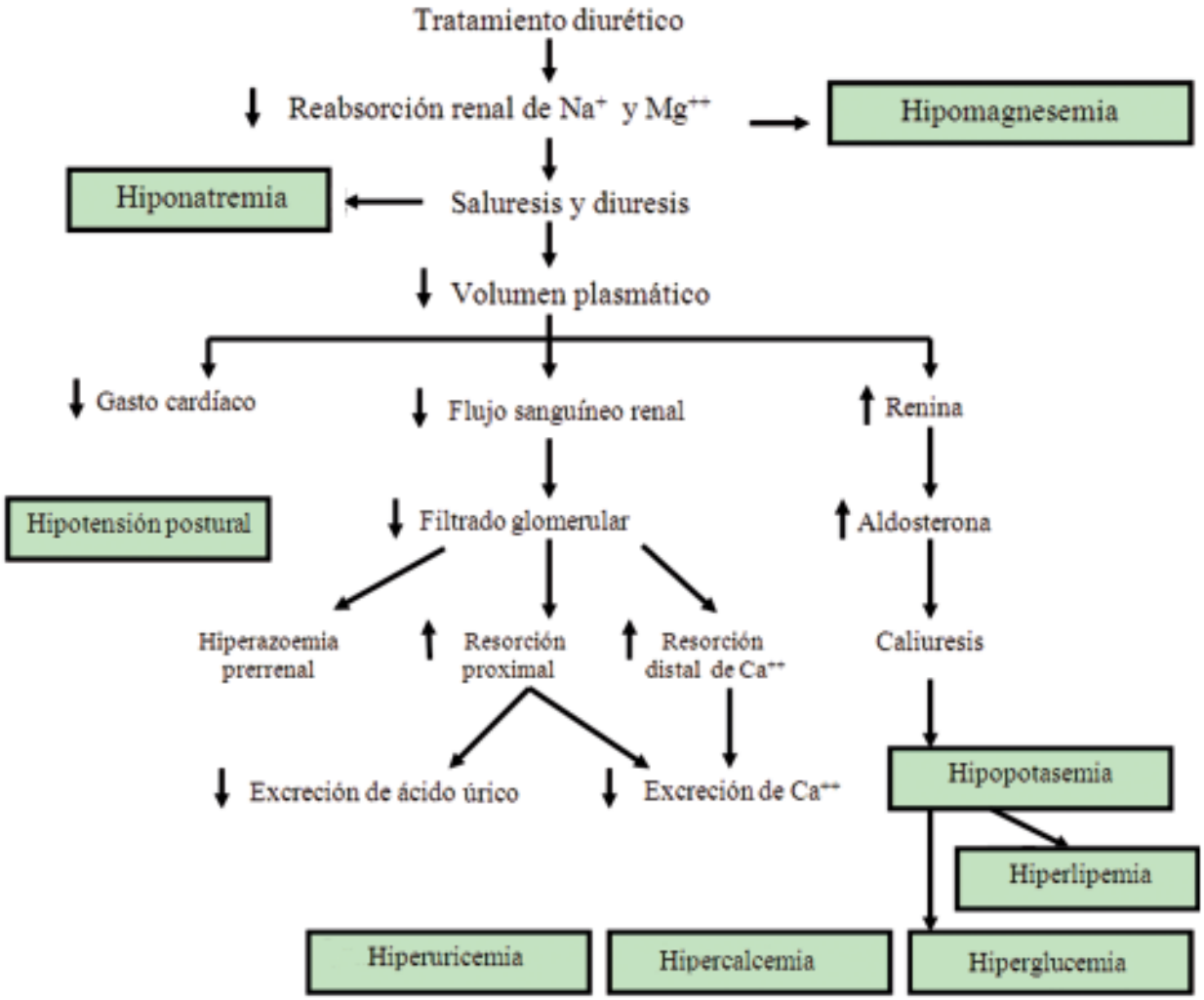


Fig. 8.6. Mecanismo de aparición de las complicaciones por tratamiento diurético prolongado.

El paciente que está tomando diuréticos se beneficia con el empleo diario de suplementos multivitamínicos que contengan el complejo B, debido a que la concentración de estas vitaminas disminuye con el aumento de la diuresis.

Interacciones. Todos los diuréticos pueden disminuir los efectos de agentes uricosúricos, sulfonilureas, insulina, por lo que deben ajustarse las dosis de estos medicamentos. Además, los diuréticos aumentan la toxicidad del litio, ya que interfieren en su excreción renal y de los digitálicos, los que pueden producir arritmias cardíacas con mayor frecuencia. La ototoxicidad que producen los diuréticos del asa se puede presentar o potenciarse si se combinan entre ellos o con otros fármacos ototóxicos, como los aminoglucósidos.

La depleción de volumen se potencia cuando se asocian diuréticos que actúan a diferentes niveles de la nefrona, como furosemida + hidroclorotiazida o espironolactona. También se potencian los trastornos electrolíticos, aunque la combinación de diuréticos del asa o tiazidas con ahorradores de potasio es beneficiosa, ya que evita la aparición de hipopotasemia o la corrige.

La asociación con corticosteroides, ACTH o anfotericina B, aumenta la hipopotasemia producida por los diuréticos del asa y las tiazidas. Por otra parte la combinación de diuréticos ahorradores de potasio con IECA o AINE puede provocar hiperpotasemia.

La combinación de diuréticos con antihipertensivos o con alcohol u otros depresores del SNC potencia la hipotensión postural.

Los AINE interfieren con el efecto diurético de todos estos fármacos y pueden precipitar un fallo renal agudo en pacientes predispuestos (ancianos, o con deterioro de la función renal o IC severa).

Usos. Diuréticos del asa. Son fármacos de primera línea en el alivio sintomático de la IC en todos sus grados. Su uso en el edema agudo del pulmón, es

esencial para mejorar el funcionamiento del corazón a través del aumento de la capacitancia venosa que condiciona una disminución de la precarga. Pueden utilizarse en el tratamiento de la HTA, aunque no son de primera elección para esta indicación (ver capítulo correspondiente). En ocasiones estos diuréticos son los únicos capaces de reducir el edema asociado al síndrome nefrótico. Por otra parte, en pacientes con sobredosis de un medicamento se emplean para inducir una diuresis forzada y facilitar la eliminación renal del medicamento en exceso. Se utilizan también en la hipercalcemia, combinados con solución salina isotónica para evitar la depleción de volumen y para tratar el edema y la ascitis de la cirrosis hepática, aunque es necesario tener mucho cuidado para no inducir encefalopatía o síndrome hepatorrenal. Como ellos interfieren con la capacidad del riñón de concentrar la orina, pueden combinarse con solución salina hipertónica para tratar la hiponatremia grave. Finalmente, la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal aguda reciben diuréticos del asa en dosis terapéuticas con la finalidad de convertir la insuficiencia renal aguda oligúrica en no oligúrica.

Tiazidas. Se utilizan en el tratamiento del edema cardíaco (IC), hepático (cirrosis hepática) y renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica y glomerulonefritis), y para el edema causado por el uso de esteroides. Con excepción de la metolazona y la indapamida, la mayoría de son inefectivas cuando la velocidad de filtración glomerular es < 30 mL/min. Su mayor utilidad es en el tratamiento de la HTA esencial, solas o en combinación con otros antihipertensivos y son consideradas primera línea de tratamiento (ver capítulo correspondiente).

Ahorradores de potasio. Por su discreto efecto en la excreción de sodio, rara vez se prescriben solos en el tratamiento del edema o de la HTA. Más bien su principal utilidad es en combinación con los diuréticos del asa o las tiazidas, lo cual aumenta la respuesta diurética y antihipertensiva de cada fármaco por separado y contrarresta el efecto eliminador de potasio de dichos fármacos, con lo que se normalizan los niveles de este ion. Los inhibidores de los canales de sodio (amilorida y triamtereno) pueden ser efectivos en el síndrome de Liddle (pseudoaldosteronismo), caracterizado por alcalosis hipopotasémica e hipertensión. La amilorida también es útil en la diabetes insípida nefrogénica inducida por litio, ya que bloquea el transporte de litio hacia las células del tubo colector y administrada en aerosol mejora el aclaramiento mucociliar en pacientes con fibrosis quística. La espironolactona es particularmente útil en el tratamiento del hiperaldosteronismo primario (adenomas adrenales o hiperplasia adrenal bilateral) y en el tratamiento del edema refractario asociado con aldosteronismo secundario (IC, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y ascitis severa); se considera el diurético de elección en pacientes con cirrosis hepática. En el estudio RALES también se demostró que la espironolactona tiene un efecto beneficioso sobre la supervivencia de los pacientes con IC en clases III y IV de la NYHA, tal vez mediante efectos favorables sobre la remodelación cardíaca y vascular, como la regresión de la hipertrofia y la fibrosis miocárdica, por lo cual debe ser incluida en dosis media de 25 mg/día en el tratamiento a largo plazo de los pacientes en clases funcionales avanzadas, asociada al resto del tratamiento de la IC.

Precauciones y contraindicaciones. Diuréticos del asa. Utilizarse con precaución en ancianos, en la disfunción hepática o renal, en la diabetes (ajustar dosis de hipoglucemiantes), en la gota (ajustar dosis de uricosúricos), en el *lupus* eritematoso sistémico (LES) (puede exacerbarse o activarse), en pacientes hipersensibles a las sulfonamidas, en pacientes digitalizados (monitorear la aparición de arritmias), en cirróticos con ascitis. Debe evitarse el consumo de alcohol. Es necesario monitorear los electrólitos, la volemia, el BUN. Deben administrarse suplementos de potasio preferiblemente con la dieta (frutas frescas y secas, jugos de cítricos y agua de coco); la ingestión normal de potasio es de 50 a 100 mEq/día, es raro que se justifique una cantidad mayor y en los pacientes con depleción de potasio, esta cantidad corrige lenta pero adecuadamente el déficit. La asociación con diuréticos ahorradores de potasio puede normalizar los niveles de este ion. La administración de sales de potasio conlleva un riesgo si no se tiene un control de los niveles plasmáticos, pues puede administrarse este ion por exceso y se produce una hiperpotasemia yatrógena. Es necesario suspender el tratamiento si se produce disfunción renal. En el embarazo hay que evaluar la relación beneficio/riesgo, por lo que pueden administrarse con precaución (categoría C), también en la lactancia (pasa a la leche materna). Estos diuréticos están contraindicados en la anuria, en el coma hepático y en la depleción de electrólitos.

Tiazidas. Hay que usarlas con precaución en ancianos, en la disfunción hepática y renal, en las arritmias, en la diabetes, en la gota, en el asma (más probabilidad de reacciones de hipersensibilidad), en pacientes con LES, en la pérdida excesiva de líquido, en la hipercolesterolemia (niveles elevados de

colesterol o triglicéridos). Monitorear potasio sérico, BUN y otros electrólitos. Suspenderlos si aparecen trastornos electrolíticos en breve tiempo. Administrar suplementos de potasio con la dieta o asociar a diuréticos ahorradores de potasio. Embarazo (categoría B). Están contraindicadas en la anuria y en los pacientes hipersensibles a las sulfonamidas. La metolazona está contraindicada además en el coma hepático y en el precoma.

Ahorradores de potasio. Se deben usar con precaución en ancianos, en pacientes con predisposición a la acidosis, con trastornos electrolíticos y con disfunción hepática. Deben monitorearse con frecuencia la creatinina y el potasio sérico cada 5 o 7 días al comienzo del tratamiento, hasta que se estabilicen los valores. Mantener la vigilancia de los electrólitos, la función hepática y renal (especialmente en diabéticos). Evaluar la relación beneficio/riesgo en el embarazo (categoría B). Están contraindicados en la hiperpotasemia, en la insuficiencia renal, en la anuria, en la enfermedad hepática severa y en el uso concomitante con suplementos de potasio o con otro diurético ahorrador de potasio.

Presentación, vías de administración y dosis. La dosis del diurético debe ajustarse en relación con la propensión del paciente a retener sal y agua, lo cual en cierto grado está relacionado con la dieta. A veces la resistencia relativa al efecto de un tipo de diurético, lleva al paciente a dejar de utilizar un medicamento relativamente económico por otro más costoso. La resistencia al efecto diurético puede deberse a un consumo excesivo de sal. El hecho de que el paciente verifique y registre su peso diariamente favorece el control del tratamiento y ayuda a que se ajusten las dosis en dependencia de las variaciones del peso corporal.

La vía de administración empleada en el tratamiento diurético a largo plazo es la oral, se reserva la vía i.v. para la administración de diuréticos del asa en el tratamiento del edema agudo del pulmón.

En la tabla 8.4 aparecen las dosis y presentación de los diuréticos más utilizados en el tratamiento de la IC.

Digoxina. Si el paciente que padece de IC continúa con síntomas a pesar del esquema integrado por un IECA y un diurético, es posible agregar la digoxina para controlar los síntomas (tratamiento triple), siempre que no existan contraindicaciones.

La digoxina se obtiene en forma natural de la hoja de la Dedalera de los Balcanes, *Digitalis lanat*a y fue aislada por primera vez en 1930. Aunque puede fabricarse sintéticamente, este es un proceso difícil y caro, por lo que se prefiere la obtención natural (Fig. 8.7).

Tabla 8.4. Dosis y presentación de los diuréticos usados en la insuficiencia cardíaca

Diurético	Dosis oral	Dosis máxima intravenosa (mg)	Presentación (mg)
Furosemida[1]	40-250 mg/día, máximo 400 mg/día	80	Tabletas: 20, 40 y 80 Ámpulas: 50/3 mL
Torasemida	10-20 mg Máximo 200 mg/día	20	Tabletas: 5, 10, 20, 100 Ámpulas: 10/mL
Bumetanida	0,5-1 mg Máximo 10 mg/día	2	Tabletas: 0,5; 1 y 2
Ácido etacrínico[2]	50-200 mg/día	-	Tabletas: 25 y 50
Hidroclorotiazida[3 y 6]	25-100 mg/día	-	Tabletas: 25
Clortalidona[6]	50-100 mg/día	-	Tabletas: 25
Clorotiazida[4 y 6]	250 mg Máximo 2 000 mg/día	-	Tabletas: 250, 500
Metolazona[6]	2,5-10 mg/día	-	Tabletas: 5
Espironolactona[5]	25 mg/día o cada tercer día Máximo 25 mg 2 veces/día o >	-	Tabletas: 25, 50 y 100
Triamtereno	100-300 mg/día	-	Cápsulas: 50 y 100
Amilorida	5-10 mg/día	-	Tabletas: 5

[1] Niños: Inicialmente 2 mg/kg. Aumentar 1-2 mg/kg a las 6-8 h si es necesario. Máxima: 6 mg/kg/día. Mantenimiento: la menor dosis efectiva.
[2] Niños pequeños: no se recomienda; en los demás: 25 mg de inicio. Ajustar gradualmente en aumentos de 25 mg.
[3] Niños: 1-2 mg/kg/día en 1 o 2 dosis
[4] Niños < 6 meses: hasta 15 mg/lib/día en 2 dosis. Mayores de 6 meses: 10 mg/lb/día en 2 dosis.
[5] Niños: inicialmente 3,3 mg/kg/día en dosis única o dividida.
[6] Generalmente se administran asociados a diuréticos del Asa.



Fig. 8.7. Dedalera de los Balcanes (*Digitalis lanata*) de donde se extrae la digoxina (fotografía tomada de: BMJ 2000; 320:1188-92).

El uso de digitálicos se recomienda particularmente en pacientes con IC y fibrilación auricular.

En diferentes estudios controlados con placebo, de los que solo uno incluyó el seguimiento a largo plazo *Digitalis Investigation Group* (DIG) no se demostró un efecto significativo de la digoxina sobre la supervivencia, sí se confirmó que el medicamento produce una mejoría hemodinámica y de la tolerancia al ejercicio, alivia la sintomatología y disminuye el riesgo de hospitalización.

Mecanismo de acción. El medicamento produce un efecto inotrópico positivo débil, debido al bloqueo de la ATPasa sodio-potasio dependiente que se encuentra en la membrana de la célula cardíaca y es la responsable del intercambio del sodio intracelular por el potasio extracelular. Al inhibirse esta enzima el sodio intracelular comienza a intercambiarse con el calcio que se encuentra fuera de la célula, por lo que aumenta la concentración de calcio intracelular, que estimula una liberación adicional del calcio que se encuentra dentro del retículo sarcoplásmico, y el efecto final va a ser una mayor disponibilidad de calcio para la interacción de las proteínas contráctiles de la célula cardíaca, lo que aumentará la fuerza de contracción del corazón. También produce un débil efecto vasoconstrictor y mejora el flujo sanguíneo renal, lo cual permite reducir la dosis de diuréticos.

Farmacocinética. La digoxina es la preparación digitálica más comunmente prescrita. La biodisponibilidad oral de las tabletas de digoxina está entre 65 y 75 %. Se excreta por el riñón y su t 1/2 de eliminación es de 36 a 48 h en pacientes con función renal normal. Si la función renal está disminuida, es necesario hacer ajuste de dosis. En estos casos, puede usarse alternativamente la digitoxina que se excreta en su mayor parte por la bilis, aunque esta tiene la desventaja con relación a la digoxina de que posee un t ½ mucho más prolongado (de 4 a 12 días), ya que se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y sufre circulación enterohepática, lo cual hace que la intoxicación digitálica se presente con mayor frecuencia cuando se usa este fármaco en lugar de la digoxina.

Efectos indeseables. La digoxina, al igual que todos los glucósidos digitálicos tiene un estrecho margen de seguridad. Alrededor de 80 % del efecto terapéutico se alcanza con niveles séricos entre 1 y 1,5 ng/mL, cifras que se encuentran muy cerca del umbral tóxico que se considera $\geq$ 2 ng/mL. La intoxicación digitálica tiene su expresión en síntomas a distintos niveles: sistema digestivo, aparato cardiovascular y aparato neurológico.

Los síntomas cardiovasculares son las manifestaciones de mayor gravedad e importancia, fundamentalmente las arritmias, que pueden poner en peligro la vida, entre ellas, las extrasístoles bigeminadas, la taquicardia ventricular bidireccional, la taquicardia y la fibrilación ventricular, debidas todas al aumento del automatismo en Purkinje. Además, como disminuyen la velocidad de conducción en el nodo AV es común el bloqueo cardíaco de primer grado, que es una señal para ajustar la dosis de digital. La aparición de las arritmias ventriculares malignas o el bloqueo cardíaco, con frecuencia es precipitada por la hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos.

Otras manifestaciones de toxicidad digitálica incluyen náuseas, vómitos, anorexia, diarreas, cefalea, confusión, astenia, ambliopía, discromatopsia, diplopía, visión borrosa y raramente xeroftalmía. En los niños las arritmias son el signo inicial de toxicidad digitálica.

Tratamiento de la intoxicación digitálica:

1. Retirar el digitálico.
2. Monitoreo frecuente del electrocardiograma y los electrólitos (potasio y magnesio séricos). Si están disminuidos.
3. Administración de cloruro de potasio 5 % por vía i.v. lenta (0,5 mEq/min o 6 mL/min) y de sulfato de magnesio 1 g c/6 h 4 dosis por vía i.m. o i.v.
4. Tratar las arritmias ventriculares con lidocaína o fenitoína.
5. En casos severos, administrar resinas de intercambio iónico (colestiramina), para evitar la absorción del digitálico o anticuerpos antidigoxina (digibind).
6. Colocación de marcador temporal si se presenta bloqueo cardíaco con baja frecuencia ventricular.

Interacciones. El riesgo de intoxicación digitálica aumenta con: medicamentos que eliminan potasio: (diuréticos, anfotericina B y corticosteroides), con otros que aumentan los niveles de digoxina (macrólidos, tetraciclinas, amiodarona, quinidina, verapamil, indometacina, itraconazol, alprazolam y espironolactona), con fármacos que disminuyen la motilidad gastrointestinal: propantelina y difenoxilato; con antagonistas tiroideos, con medicamentos que disminuyen la función renal. Los niveles de digoxina disminuyen con hormonas tiroideas, antiácidos, caolín-pectina, colestiramina, rifampicina, sulfazalacina y neomicina, fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal como la metoclopramida y algunos antineoplásicos. Las arritmias pueden aparecer cuando se asocia a simpaticomiméticos, succinilcolina o infusión rápida de calcio. El bloqueo cardíaco aparece con fármacos que afectan la conducción cardíaca, como los bloqueadores de los canales de calcio y los betabloqueadores.

Usos. En la IC por disfunción sistólica ligera a moderada sintomática, asociado a un diurético y a un IECA y para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular.

Precauciones y contraindicaciones. En la disfunción renal se recomienda reducir la dosis. Debe usarse con precaución en la enfermedad del nodo enfermo, en el bloqueo AV incompleto, síndrome de Wolff-Parkinson-White, cardiomiopatía restrictiva, pericarditis constrictiva, amiloidosis cardíaca, *cor pulmonale* agudo, estenosis subaórtica idiopática hipertrófica, la cardioversión eléctrica e infarto agudo del miocardio. El riesgo de toxicidad aumenta con la hipopotasemia, hipomagnesemia e hipercalcemia. La hipocalcemia puede antagonizar sus efectos, así como la enfermedad tiroidea y los estados hipermetabólicos. Deben monitorearse los niveles séricos de digoxina, los electrólitos y la función renal. Usar con precaución en niños prematuros, en recién nacidos, en el embarazo (categoría C) y en la lactancia. Está contraindicada en la fibrilación ventricular.

Presentación, vías de administración y dosis. La dosis puede titularse en dependencia de los niveles séricos de digoxina, con un nivel terapéutico máximo de 1,6 ng/mL. Comúnmente la dosis efectiva inicial por v.o. incluye una dosis de carga de 0,75 a 1,0 mg en 24 h (3 o 4 tabletas/24 h). El tratamiento por v.p. en los casos que lo requieren consiste en la administración de 1 mg de digoxina por vía i.v., fraccionado de la siguiente manera: 0,5 mg inicialmente, luego 0,25 mg a las 8 y a las 16 h. Luego de esta dosis de carga se administrará la dosis de mantenimiento, que oscila entre 0,125 y 0,375 mg (½-1½ tableta), en dependencia del peso corporal. En pacientes con disminución de la función renal se requieren dosis menores; los ancianos raramente necesitan más de 0,125 mg/día. La digoxina para v.o. se presenta en tabletas de 0,25 mg y en elíxir para uso pediátrico que contiene 0,05 mg/mL; para la vía parenteral se presenta en ámpulas de 0,25 mg/mL que contienen 2 mL.

Resumen de los aspectos prácticos del uso de la digoxina:

1. Asegurar una dosis de mantenimiento de 0,125 a 0,375 mg/día.
2. Ajustar dosis en ancianos, disfunción renal, uso de fármacos que aumentan los niveles de digoxina (amiodarona y verapamil).
3. Monitorear las concentraciones, sobre todo si hay dudas de que se alcanzó el nivel terapéutico: 1,2-1,9 ng/mL a las 6 h.
4. Monitorear las concentraciones de potasio, evitar la hipopotasemia.
5. Monitorear la función renal.
6. Vigilar la aparición de síntomas de toxicidad digitálica: anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, confusión y arritmias.
7. Tratar rápidamente las manifestaciones de toxicidad: suspender digitálico y diurético, corregir los desequilibrios en los electrólitos, sobre todo el potasio.
8. Administrar resinas de fijación a digitálicos (colestiramina) o anticuerpo antidigoxina (digibind).
9. Tratar las arritmias.

Betabloqueadores. A pesar de los avances en el tratamiento de la IC con IECA, la mortalidad luego de 5 años de evolución de la enfermedad se mantiene en alrededor de 50 % de los pacientes. La sobreestimulación del sistema nervioso simpático en pacientes con IC se piensa que contribuya a la mortalidad. El aumento de los niveles de noradrenalina circulante tiene muchos efectos negativos. La noradrenalina puede inducir la remodelación cardíaca y la hipertrofia indirectamente a través de la estimulación del SRAA, sistema que produce además retención de sal y agua. Pero también, los niveles elevados de esta catecolamina producen toxicidad directa sobre los miocitos cardíacos.

El bloqueo farmacológico de los receptores beta adrenérgicos inhibe los efectos deletéreos de la sobreestimulación simpática. Esto constituye la base

farmacológica del uso de betabloqueadores en el tratamiento de la IC.

Los betabloqueadores se han utilizado por más de 2 décadas en el tratamiento de la IC en pacientes seleccionados y debido a las evidencias obtenidas en diversos ensayos clínicos, se ha confirmado el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la función cardíaca, los síntomas, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la supervivencia de pacientes con IC sintomática por disfunción sistólica que son tratados convencionalmente con diuréticos e IECA. Estos beneficios se han demostrado tanto para pacientes con cardiopatía isquémica, como no isquémica.

En la actualidad el carvedilol, un betabloqueador no selectivo con actividad antagonista α_1 y propiedades antioxidantes, y el metoprolol, un antagonista selectivo β_1, son los fármacos aceptados por la FDA para el tratamiento antiadrenérgico de pacientes con IC sintomática clase II-III de la NYHA. Se están investigando además para esta indicación el bisoprolol y el bucindolol. Datos del estudio COPERNICUS (carvedilol en pacientes con IC severa) sugieren que esta recomendación pudiera extenderse al tratamiento de pacientes con IC clase IV (Tabla 8.5).

Características comunes de los betabloqueadores usados en la IC:

1. Carecen de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI).
2. Sus efectos son dosis-dependientes.
3. Producen un aumento progresivo de la FEVI.
4. Enlentecen la progresión de la enfermedad.
5. Reducen la mortalidad (entre 32 y 65 %).
6. Los beneficios sobre la IC son independientes de que la causa sea isquémica o no.

Recomendaciones para el uso correcto de betabloqueadores en la IC:

1. Deben prescribirse a todos los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI < 40 %), de cualquier causa y sintomatología leve a moderada (clase II-III de la NYHA), que estén bajo tratamiento con diuréticos e IECA, con digoxina o sin ella, que se encuentren clínicamente estables y que no presenten contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueadores.
2. Inicialmente deben administrarse bajas dosis, las cuales se aumentarán progresivamente a intervalos no menores que 2 semanas hasta alcanzar la dosis óptima o la más alta tolerada. Es necesario que los ajustes de dosis se hagan bajo estrecha vigilancia médica, debido a que el riesgo de descompensación cardíaca e hipotensión severa, es elevado durante los primeros 30 días de tratamiento. Después de cada aumento de dosis se debe evaluar la tensión arterial, la FC, buscar manifestaciones de depresión cardiovascular o de descompensación de la IC, como la reaparición de signos congestivos. Ante tales signos, se deberá ajustar la dosis de los otros fármacos tratando de mantener en lo posible el tratamiento betabloqueador. En ocasiones, es necesario disminuir temporalmente las dosis de este.
3. La duración del tratamiento con betabloqueadores se considera indefinida.
4. Las contraindicaciones para el uso de estos fármacos son tensión arterial muy baja (TA sistólica < 100 mm Hg), bradicardia (FC < 60 latidos/min), disfunción sinusal, bloqueo cardíaco de II o III grado, enfermedad broncoespástica, enfermedad arterial periférica sintomática y disfunción hepática).

Tabla 8.5. Ensayos clínicos controlados con placebo para estudiar el efecto de los betabloqueadores sobre la mortalidad

Estudio*	No. de pacientes	Tratamiento	NYHA**	Efecto sobre la mortalidad (%)	Duración (meses)
BEST	2 708	Bucindolol	III-IV	<35	36
CIBIS-II	2 647	Bisoprolol	III-IV	<35	17
MERIT-HF	3 991	Metoprolol	II-IV	<40	9-10
COPERNICUS	2 000	Carvedilol	III-IV	<25	36
COMET	3 000	Carvedilol-metoprolol	II-IV	<35	36

* El grupo placebo en todos los ensayos clínicos recibió tratamiento convencional: diuréticos solos, diuréticos + digoxina o IECA o diuréticos + digoxina + IECA.

** NYHA: grado de insuficiencia cardíaca según la clasificación de la *New York Herat Association*.

En la tabla 8.6 aparecen las dosis de los betabloqueadores recomendadas en la IC.

Medicamentos opcionales

En pacientes con IC y características particulares, pueden usarse otros medicamentos adicionados al tratamiento convencional, o sustituyendo algún fármaco de dicho tratamiento que el paciente no tolere o presente contraindicaciones para su uso.

Nitratos e hidralazina

Con esta combinación se comprobó una disminución de la mortalidad entre 25 y 30 %, con el empleo de dosis de hidralazina de hasta 300 mg/día y de dinitrato de isosorbide de 160 mg/día. En este ensayo clínico controlado con placebo, se observó una mejoría de la FEVI y la tolerancia al ejercicio sin efectos sobre la tasa de hospitalizaciones ni la FC. Sin embargo, el uso de esta combinación en el tratamiento de la IC se ha limitado por el hecho de que se ha comprobado mayor mejoría con el uso de IECA, por lo que se reserva para aquellos pacientes con contraindicaciones o intolerancia a estos, no obstante, se prefiere y está indicado siempre que se pueda utilizar ARA II en sustitución de IECA. No existen evidencias de que los nitratos o la hidralazina en monoterapia aporten beneficio alguno en la IC.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Constituyen una nueva clase de bloqueadores farmacológicos del SRAA que pueden conducir a un profundo bloqueo de los efectos de la angiotensina II al unirse directamente a los receptores de este mediador vasoconstrictor.

El primer ARA II fue el losartán, que se introdujo en 1995 en el tratamiento de la HTA. En la actualidad existen 6 compuestos disponibles para esta indicación: losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y telmisartán, los cuales se consideran un tratamiento alternativo en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en que los IECA estén contraindicados o no sean tolerados.

Características comunes de los antagonistas del receptor de la angiotensina II

Todos son selectivos para los receptores de la angiotensina AT1, carecen de actividad agonista en este receptor, son activos por v.o. y su biodisponibilidad se favorece por su estructura química no peptídica.

Mecanismo de acción. Los ARA II se unen selectivamente a los receptores AT1 en algunos casos en forma competitiva, lo cual explica la corta duración de algunos fármacos como el eprosartán y el losartán y en otros casos de forma no competitiva, como el metabolito activo del losartán y el irbesartán.

Acciones farmacológica. Datos limitados sugieren que los ARA II tienen efectos fisiológicos que pueden beneficiar a los pacientes con IC, ya que disminuyen tanto la precarga como la poscarga; esto último disminuye la tensión de la pared ventricular. De esta forma, se restablece el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio. En animales de experimentación y en el hombre se ha comprobado que los ARA II, disminuyen la presión arterial media, la resistencia vascular sistémica y la resistencia vascular coronaria, sin aumentar en forma refleja la FC. Ellos también disminuyen las concentraciones de noradrenalina circulante e inhiben la formación de aldosterona. Dos estudios en animales demostraron que el losartán disminuye la hipertrofia de ventrículo izquierdo.

Farmacocinética. Las características farmacocinéticas de los ARA II se presentan en la tabla 8.7.

Tabla 8.6. Dosis de betabloqueadores usados en la insuficiencia cardíaca

Fármaco	Dosis oral (mg)
Carvedilol[1]	Comenzar con 3,125, 2 veces/día, aumentar hasta 25, 2 veces/día si peso corporal < 85 kg o a 50, 2 veces/día si peso corporal >85 kg
Metoprolol[2 y 3]	Comenzar con 12,5 de tartrato, 2 veces/día, aumentar hasta 50 de tartrato, 2 veces/día o 190 de succinato/día
Bisoprolol fumarato [4]	Comenzar con 2,5/día, aumentar hasta 10 diario
Bucindolol[2]	Comenzar con 6,25, 2 veces/día hasta 50, 2 veces/día si peso corporal < 75 kg o hasta 100 si peso corporal > 75 kg

[1] Reducir la dosis en 20 % en presencia de insuficiencia hepática.
[2] No se ha establecido si es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia hepática.
[3] 190 mg de succinato son equivalentes a 200 mg de tartrato.
[4] 10 mg: dosis máxima diaria recomendada en la insuficiencia hepática e insuficiencia renal.

Tabla 8.7. Características farmacocinéticas de los ARA II

Variable	Losartán Potassium	Valsartán	Irbesartán	Candesartán Cilexetil	Telmisartán	Eprosartán
Biodisp. p.o. (%)	33	10-35	60-80	15	42-58	13
Interacción con alimentos	Disminuye biodisp. en 10 %	~50 %	No	No	Disminuye biodisp. en 6-20 %	Absorción retardada
Interacción con fármacos	Rifampicina Fluconazol	No	No	No	Digoxina	No
Pro-fármaco	No	No	No	Candesartán	No	No
Metabolito activo	E3174(10-40 veces más potente)	No	No	Candesartán	No	No
$C_{máx}$ (h)	1 (metabolito: 3-4)	2-4	1,5-2	3-4	No	1-2
Unión a proteínas plasmáticas	98,7 (metabolito: 99,8)	94-97	90	99,5	0,5-1	97,9-98,6
Metabolismo	Citocromo P-450	Desconocido	Oxidación y conjugación Citocromo P-450	O-demetilación	> 99,5	Conjugación
$t_{1/2}$ (h)	2 (metabolito: 6-9)	6	11-15	3,5-4 (metabolito: 3-11)	Solo 11 % biotransformado	5-9
Disfunción hepática	Ajustar la dosis inicial	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis	24	No ajustar dosis
Disfunción renal	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis
Eliminación (%)	35 renal, 60 biliar	10 renal, >80 biliar	20 renal, 80 biliar	33 renal, 67 biliar	> 97 biliar	7 renal, 90 biliar

Efectos indeseables. Es escaso el tiempo que ha transcurrido para afirmar que los ARA II son medicamentos seguros. Se necesita un estudio poscomercialización más largo para confirmar la seguridad de estos fármacos. Hasta el momento se ha comprobado, que el losartán, prototipo de los ARA II, produce con frecuencia mareos, sobre todo asociados con la primera dosis, insomnio, calambres musculares, dolor en las piernas e hiperpotasemia. Con el valsartán y candesartán pueden aparecer fatiga e infecciones virales de vías aéreas superiores. No producen mayor frecuencia de tos que el placebo, ni modifican la sensibilidad a la insulina ni los niveles de lípidos en sangre. Con relación al angioedema se han reportado algunos casos con el losartán, además, en pacientes con antecedentes de angioedema por IECA puede haber recurrencia de este efecto cuando se usan ARA II, por lo que el tratamiento con estos fármacos debe iniciarse con precaución en este tipo de pacientes.

Interacciones. Efectos antihipertensivos aditivos con hidroclorotiazida, atenolol y otros antihipertensivos. Hiperpotasemia con suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio

Usos. Su uso está aprobado para el tratamiento de la HTA moderada, en monoterapia o asociados a otros antihipertensivos, así como en el tratamiento alternativo de pacientes con IC en los que los IECA están contraindicados o no se toleran. Hasta el momento los ensayos clínicos en que se ha comparado la eficacia de los IECA y los ARA II para disminuir mortalidad por IC (ELITE y ELITE II) no ofrecen resultados definitorios de que los ARA II son superiores a los IECA, por lo tanto, estos últimos continúan siendo la piedra angular del tratamiento de esta enfermedad. Queda por establecer, mediante estudios que se realizan en la actualidad si la combinación de IECA con ARA II ofrece ventajas adicionales en el tratamiento de la IC debido al bloqueo de varios niveles del SRAA.

Precauciones y contraindicaciones. Debe corregirse la hipovolemia antes de iniciar el tratamiento con ARA II y monitorear estrechamente a estos pacientes. Usarse con precaución en IC severa, disfunción hepática, estenosis de la arteria renal, primer trimestre del embarazo (categoría C). Están contraindicados en el segundo y tercer trimestre del embarazo (categoría D).

Presentación y dosis recomendadas. En la tabla 8.8 aparecen las diferentes presentaciones de los ARA II disponibles hasta el momento así como las dosis recomendadas en la IC.

Tabla 8.8. Presentación y dosis recomendadas de los ARA II en la insuficiencia cardíaca

Fármaco	Presentación (mg)	Dosis inicial (mg)	Rango de dosis (mg/día)
Losartán potásico	Tabletas 25, 50 y 100	25-50	50-100 mg/día o 2 veces/día
Valsartán	Cápsula de 80 y 160	80	80-320 mg/día
Irbesartán	Tabletas 75, 150,y 300	75-150	150-300 mg/día
Candesartán cilexetil	Tabletas 4, 8, 16 y 32	4-8	8-32 mg/día o 2 veces/día
Telmisartán	Tabletas 40 y 80	40	40-80 mg/día
Eprosartán	Tabletas 400 y 800	600	400-800 mg/día o 2 veces/día

Amiodarona

Los pacientes con IC con mayor frecuencia presentan arritmias y están en considerable riesgo de muerte súbita. Desafortunadamente la mayoría de los fármacos antiarrítmicos han mostrado incremento del riesgo de muerte en pacientes con disfunción ventricular izquierda, especialmente luego de un infarto del miocardio. La amiodarona, un agente antiarrítmico de clase III, sin embargo, no parece aumentar la mortalidad y puede ser usada en pacientes seleccionados con IC que presenten arritmias ventriculares y supraventriculares sintomáticas y en aquellos con alto riesgo de muerte súbita. No obstante, debido a su toxicidad y a las equívocas evidencias en cuanto a su eficacia, no se recomienda el uso general de la amiodarona para prevenir la muerte súbita en pacientes ya tratados con fármacos que reducen la mortalidad, como los IECA y los betabloqueadores.

Anticoagulantes

La anticoagulación se ha recomendado en pacientes con notable depresión de la función del ventrículo izquierdo y dilatación cardíaca, trombo mural o antecedentes de eventos embólicos, sin embargo, en ausencia de resultados concluyentes derivados de ensayos clínicos, tales recomendaciones continúan siendo controversiales.

Antagonistas del calcio

Los nuevos antagonistas del calcio amlodipina y felodipina que son más selectivos periféricamente y poseen menos efectos inotrópicos negativos, no afectan la supervivencia no están relacionados con un aumento de la mortalidad en pacientes con IC y aunque su uso rutinario en la IC no se recomienda, pueden considerarse en pacientes con angina refractaria o hipertensión aún en presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Fármacos cuyo uso no se recomienda en la insuficiencia cardíaca por estar asociados a una mayor mortalidad

Medicamentos inotrópicos positivos no glucósidos

La administración oral de diversos agentes inotrópicos positivos, entre los que se incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona y amrinona), agonistas betaadrenérgicos (xamoterol), vesnarinona y agentes dopaminérgicos (como la ibopamina) se ha asociado con una mayor mortalidad, por lo que se desaconseja su uso en pacientes con IC. Sin embargo, la administración i.v. intermitente de alguno de estos fármacos (dobutamina, milrinona) puede producir un beneficio sintomático en algunos pacientes con IC refractaria. En algunos casos, este beneficio puede durar algunas semanas. No obstante, su uso a largo plazo puede aumentar la mortalidad. Por tanto, la ausencia de datos sobre su eficacia y sus posibles riesgos hacen que no se pueda recomendar el uso de infusiones intermitentes de estos fármacos para el tratamiento de la IC, incluso en estadios avanzados. Por lo tanto, la digoxina continúa siendo el único agente inotropo positivo de valor en el tratamiento de la IC.

Vasodilatadores. Antagonistas del calcio con potentes propiedades inotrópicas negativas, como el verapamil, diltiazem y nifedipina.

Agentes antiarrítmicos clase I. Los agentes antiarrítmicos de clase I no deben ser utilizados en pacientes con disfunción ventricular, excepto para el tratamiento inmediato de arritmias ventriculares graves refractarias a otros tratamientos.

Hasta aquí se han expuesto los medicamentos que se usan en el tratamiento de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Se refieren a continuación los aspectos esenciales del tratamiento de la disfunción diastólica.

Disfunción diastólica

Esta afección representa al menos una tercera parte de todos los casos de IC. Se debe a incapacidad del ventrículo de relajarse y aceptar un volumen adecuado de sangre venosa. Es más frecuente en las mujeres y su incidencia aumenta con la edad. A veces se acompaña de IC sistólica. Además, se asocia a HTA, hipertrofia del ventrículo izquierdo. En el ecocardiograma se observa una FEVI normal, con insuficiencia mitral o sin ella e hipertrofia y engrosamiento del ventrículo izquierdo.

Salvo algunas excepciones, la mayoría de los fármacos usados en el tratamiento de la IC sistólica se usan también en la IC diastólica, sin embargo, los objetivos de uso, así como las dosis empleadas en una y otra afección pueden variar.

Es importante tener presente el control de la presión arterial y la disminución de la precarga, por lo que se recomiendan vasodilatadores y diuréticos, aunque en este caso los diuréticos deben administrarse en dosis menores para evitar la hipovolemia. No existen evidencias del papel favorable de los IECA en esta variedad fisiopatológica de IC, y en la actualidad, se está estudiando la utilidad de los ARA II. Se acepta que los IECA pueden ser útiles en la cardiopatía hipertensiva al controlar la HTA y reducir la hipertrofia ventricular. Un papel semejante, al menos desde un punto de vista empírico, podría atribuírsele a la espironolactona.

También se usan los betabloqueadores no selectivos, como el carvedilol, el cual se ha mostrado eficaz en estos pacientes; el propósito de su empleo es reducir la FC, aumentar la duración de la diástole y mejorar la respuesta hemodinámica al ejercicio. A diferencia de lo establecido, con respecto al empleo de antagonistas del calcio en la IC sistólica, estos medicamentos se han recomendado para el tratamiento de pacientes con IC diastólica, aunque se mantiene un optimismo reservado, debido a que hay poca información al respecto. En un estudio de 5 semanas de duración en 20 pacientes con disminución del llenado ventricular izquierdo y FEVI normal se encontró que el verapamil era eficaz.

Perspectivas de tratamiento futuro de la insuficiencia cardíaca

A pesar de los logros alcanzados en los últimos 20 años en el tratamiento farmacológico de la IC, esta continúa siendo una condición debilitante con alta mortalidad y morbilidad, por lo que la necesidad de nuevos agentes farmacológicos que se sumen al tratamiento convencional, continúa siendo una prioridad. La creciente comprensión de otros sistemas claves involucrados en las respuestas fisiopatológicas al daño miocárdico ha conducido a nuevas y prometedoras vías de intervención farmacológica que pudieran ser de beneficio terapéutico en esta entidad. A continuación se ofrece una visión de las mismas.

Bloqueo del SRAA. Se ha desarrollado una nueva clase de antagonistas selectivos del receptor de la aldosterona (SARA), los cuales tienen poca o nula actividad farmacológica más allá del receptor de la aldosterona, por lo que son superiores a la espironolactona, ya que no tienen afinidad por los receptores de andrógenos y progestágenos. El primero de ellos, la eplerenona ha mostrado atenuar la dilatación ventricular y reducir la deposición patológica de colágeno en modelos animales. Está en desarrollo un ensayo clínico en pacientes con IC para estudiar la dosis efectiva y otro en el que se estudia la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica luego del infarto.

Bloqueo adrenérgico. Se está probando el nepicastat, un nuevo fármaco que inhibe la enzima dopamina β hidroxilasa, lo que produce un aumento de los niveles de dopamina (vasodilatador renal e inotropo débil) e inhibición de la síntesis de adrenalina y noradrenalina. En modelos experimentales se han mostrado resultados prometedores, ya que disminuye la fibrosis patológica, la hipertrofia de los miocitos, inhibe la remodelación y mejora la función sistólica ventricular.

Inmunoterapia del TNF. En los pacientes con IC se sobreexpresan citoquinas proinflamatorias específicas como el TNFy las IL 1 y 6. El TNF se libera en el corazón en respuesta a un estímulo hipertrófico, por lo tanto, en los pacientes con IC están aumentados los niveles de TNF, los cuales están en relación directa con el deterioro funcional. La actividad del TNF en el corazón insuficiente, puede bloquearse mediante tratamientos que bloquean su producción o su receptor. El etanercept es una inmunoterapia de anticuerpo hecha por receptores de 2 TNF fusionados a la porción Fc de la IgG1. Esta unión hace al TNF biológicamente inactivo. La principal contraindicación a su uso es la presencia de focos de infección que puedan llevar a la sepsis. Se administra por vía s.c. y su empleo está aprobado en la artritis reumatoidea avanzada. En estudios de seguridad clínica en fase 1 controlados con placebo, se demostró que el anticuerpo anti TNF se tolera bien en pacientes con IC clase III-IV y FEVI < 35 %. En uno de estos estudios se comprobó mejoría en los síntomas de IC y en la función ventricular. Actualmente se está probando la inmunoterapia antifactores de necrosis tumoral en grandes ensayos aleatorios con relación a mortalidad, estado clínico y calidad de vida en pacientes con IC clase II-IV (NYHA).

Endopeptidasas y vasopeptidasas neutrales. El péptido natriurético auricular (ANP) y el mal llamado péptido natriurético cerebral (BNP), ya que se origina en el ventrículo son hormonas cardíacas que se sintetizan, se almacenan y se liberan inicialmente en los miocitos auriculares y ventriculares, en respuesta a una presión cardíaca anormal y a sobrecarga de volumen. Circulan biológicamente activos y ambos se unen al receptor de péptido natriurético A, localizado en las células endoteliales y del músculo liso, el cual media la natriuresis, la vasodilatación y la inhibición de la renina. En la IC se elevan los niveles circulantes de ANP y BNP y esta elevación es proporcional con la clase funcional de la IC. La función de estas hormonas es contrarrestar la vasoconstricción, la retención de sodio y agua, los efectos del sistema simpático, del SRAA y del sistema arginina vasopresina (AVP), para intentar proteger la circulación central de la sobrecarga de volumen. EL ANP y BNP son degradados por una endopeptidasa neutral (NEP) y depurados por el receptor único de superficie del péptido natriurético C. Es por esto que en las nuevas estrategias terapéuticas de la IC se ha incluido la infusión de ANP y/o BNP o del inhibidor de la NEP con la finalidad de aumentar los niveles circulantes de estos péptidos. Existen inhibidores de la vasopeptidasa combinados con inhibición de la ECA, entre ellos el omapatrilat que han demostrado acción antihipertensiva y se investigan en la IC las ventajas de su uso sobre el de los IECA solos, con relación a la remodelación del ventrículo izquierdo. Otras estrategias incluyen la inhibición pura de la enzima NEP con el ecadotril y el candoxatril, los cuales se investigan en estos momentos.

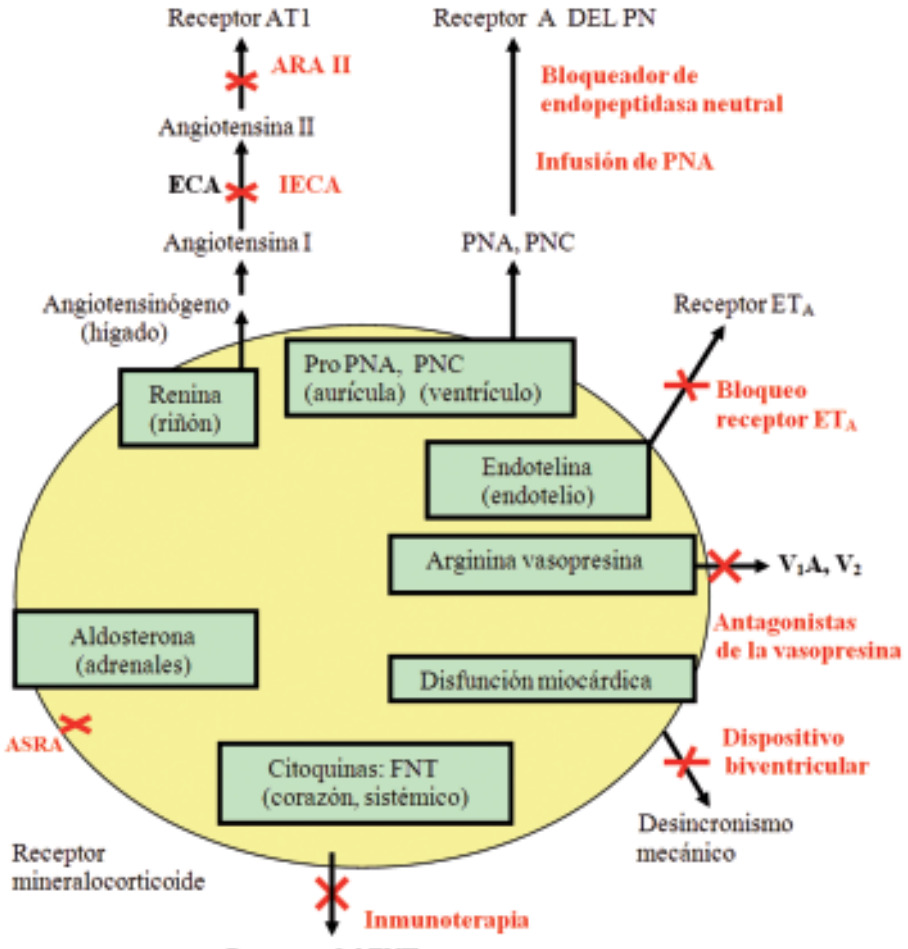
Antagonistas de la familia endotelina. La endotelina-1 (ET-1) es la isoforma predominante de endotelina, el vasoconstrictor más potente identificado hasta el momento. La ET-1 se produce en el sistema cardiovascular y actúa como hormona autocrina y paracrina, estimulan los eventos celulares que promueven crecimiento patológico e hipertrofia en el miocardio. Los niveles de ET-1 son de 2 a 3 veces más altos en pacientes con IC y tienen una significación pronóstica, ya que son inversamente proporcionales a la FEVI y el índice cardíaco y, directamente proporcional a la clase funcional de la NYHA. El incremento de ET-1 luego del infarto del miocardio predice la reducción de la sobrevida a un año. Sus efectos están mediados a través de dos receptores diferentes: ET_A y ET_B. El primero, se encuentra en las células musculares lisas de los vasos, en los cardiocitos y en los fibroblastos y media la vasoconstricción. El segundo, se encuentra en el endotelio vascular y media la vasodilatación dependiente de óxido nítrico y la síntesis y depuración de ET-1 de la circulación, ya que la ET-1 tiene un importante papel en la regulación fisiológica de la función cardiovascular, sobre todo en los vasos sanguíneos, el bloqueo del receptor ET_A representa un nuevo enfoque terapéutico en la IC. En los primeros estudios clínicos con bloqueadores del receptor para la ET-1, en la IC se ha comprobado vasodilatación sistémica (disminución de la presión arterial media y de la resistencia vascular renal). En la actualidad se estudian síntomas de IC y sobrevida a largo plazo con más de 12 fármacos, incluyendo el darusentan, sitaxsentan, tezosentan y bosentan, bloqueadores no selectivos de los receptores ET_A y ET_B. Con el bosentan se ha comprobado mejoría hemodinámica durante 14 días en pacientes con tratamiento convencional triple. También se están desarrollando bloqueadores selectivos del receptor ET_A.

Bloqueo de la vasopresina. La arginina vasopresina circulante (AVP) es un potente vasoconstrictor y los niveles elevados de AVP, pueden causar vasoconstricción sistémica y contribuir a la hiponatremia, a menudo vista en pacientes con ICC avanzada. Los niveles de AVP se incrementan al doble de lo normal en pacientes con ICC sintomática. Los diuréticos del asa y del túbulo proximal, son tratamientos comunes para disminuir los niveles de AVP, sin embargo, su uso conlleva pérdida de electrólitos y activación del SRAA. Los antagonistas de la vasopresina o vaptanes no producen los efectos negativos de los diuréticos, por lo que ha aumentado el interés en el empleo de ellos en el tratamiento de la IC. La actividad de la AVP está mediada por 2 receptores V_1 (V_{1A} y V_{1B}). El V_{1A} se encuentra en los vasos sanguíneos y en el miocardio y actúa como vasoconstrictor y estimulante del miocardio. El V_{1B} solo tiene efectos circulatorios indirectos y no parece tener un efecto cardiovascular importante. El receptor V2 media los efectos de AVP en la excreción de agua en el túbulo colector del riñón. Los antagonistas de AVP pudieran tener beneficio clínico, reduciendo la resistencia vascular sistémica e incrementando el GC en pacientes con IC y elevación de los niveles de AVP. En modelos animales los vaptanes inducen acuaresis, disminuyen la congestión pulmonar y la presión diastólica del ventrículo izquierdo con mínima pérdida de electrólitos y sin activación adicional del sistema simpático o del SRAA.

Los antagonistas de la vasopresina o vaptanes no producen los efectos negativos de los diuréticos, por lo que ha aumentado el interés en el empleo en el tratamiento de la IC. La actividad de la AVP está mediada por 2 receptores V_1 (V_{1A} y V_{1B}). El V_{1A} se encuentra en los vasos sanguíneos y en el miocardio y actúa como vasoconstrictor y estimulante del miocardio. El V_{1B} solo tiene efectos circulatorios indirectos y no parece tener un efecto cardiovascular importante. El receptor V_2 media los efectos de AVP en la excreción de agua en el túbulo colector del riñón.

Los antagonistas de AVP pudieran tener beneficio clínico reduciendo la resistencia vascular sistémica e incrementando el gasto cardíaco en pacientes con IC y elevación de los niveles de AVP. En modelos animales los vaptanes inducen acuaresis, disminuyen la congestión pulmonar y la presión diastólica del ventrículo izquierdo con mínima pérdida de electrólitos y sin activación adicional del sistema simpático o del SRAA. Los estudios clínicos en humanos en fase 1 se han desarrollado sin efectos adversos serios o cambios electrolíticos o electrocardiográficos. Los efectos secundarios más frecuentes son sed y diuresis. Los estudios clínicos fase 2 y 3 se realizan con antagonistas de la vasopresina en pacientes con IC clase II-IV, tratados además con los fármacos convencionales.

Marcapaso biventricular. El marcapaso doble cámara biventricular puede mejorar sustancialmente la función sistólica en algunos pacientes con cardiomiopatía dilatada y retardo de la conducción. Además, la preexcitación ventricular observada en la disfunción sistólica produce una contracción no coordinada que puede contrarrestarse estimulando concomitantemente la pared opuesta, por lo que restauran la sinergia de contracción. Esta maniobra pudiera mejorar la fracción de eyección. Estudios no controlados de estimulación biventricular han reducido síntomas en algunos pacientes así como han mejorado su capacidad para caminar 6 min. El riesgo, el costo y la dificultad técnica en implantar el electrodo del ventrículo izquierdo han hecho que este método no se haya extendido. En la figura 8.8 se representan las vías neurohumorales que están siendo investigadas para futuros tratamientos de la IC.



ASRA: antagonista selectivo del receptor de la aldosterona: PNA: Péptido natriurético Auricular; PNC: Péptido natriurético cerebral; ARA II: Antagonista del receptor de la angiotensina II; Receptor ET_A: receptor de la endotelina tipo A; V_1A y V_2: receptores para arginina vasopresina; FNT: Factor de necrosis tumoral; AT_1: Receptor de la angiotensina. tipo I; IECA: Inhibidor de la enzima conversora de angiotensina.

Fig. 8.8. Vías neurohumorales activadas en la insuficiencia cardíaca que están en investigación para futuros tratamientos.

Como conclusión, el tratamiento de la IC debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente, extrapolando los datos de la investigación y de los ensayos clínicos y combinándolos con el juicio del clínico.

Bibliografía

American Heart Association (1997): Heart and stroke statistical update. AHA Dallas.

Braunwald, E. y M.R. Bristow (2000): "Congestive heart failure: fifty years of progress". Circulation; 102:IV-14.

Davies, M.K., C.R. Gibbs, G.Y.M. (2000): "ABC of heart failure: management: diuretics, ACE inhibitors and nitrates". BMJ ; 320: 428-31.

Futterman, L.G. y L. Lemberg (2001): "Heart failure: update on treatment and prognosis". Am J Crit Care;10(4):285-93.

Gibbs, C.R., M.K. Davies, G.Y.H. Lip (2000): "ABC of Heart Filure: Management: digoxin, and other inotropes, ? blockers and antiarrhythmic and antithrombotic treatment". BMJ ; 320:495-8.

Harrison, O. (2006): "Enfermedades del aparato cardiovascular". Sección 3. Enfermedades del corazón. En. Insuficiencia cardíaca y cor pulmonale. The McGraw-Hill Companies.

Harvard Heart Letter (2001): The evolution of congestive heart failure care. Harvard Health Publications.htm.

Heart Failure Society of America (1999): "Practice guidelines HFSA guidelines for management of patients with heart failure by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches". J Card Fail; 5(4):357-82.

Kayser, S.R. (2000): "Spironolactone in the management of congestive heart failure". Prog Cardiovasc Nurs;15(4):145-8. http://www.medscape.com/LeJacq/PCN/2000/v15.n04/pcn1504.03.kayser/.

Krum, H. (2000): "New and emerging pharmacological strategies in the management of Chronic heart failure". Current opinion in Pharmacology; 1:126-133.

Lonn, E. y R. McKelvie (2000): "Regular Review: Drug treatment in heart failure". BMJ;320:1188-92.

Mandeep, R. y M.D. Mehra (2001): "Optimizing outcomes in the patient with acute decompensated heart failure". American Heart Journal; 151(3):571-9.

Nohria, A. et al (2002): "Medical management of advanced heart failure". JAMA; 287:628 [PMID: 11829703].

O´Brien, T.X. y A.M. Brown (2000): "Upcoming therapies for heart failure". Clinical Cornerstone 2000; 3(2):36-44. http://pharmacotherapy.medscape.com/excerptaMed/Clin Cornerstne/2001/v03.n02/

Rodgers, J.E. y J.H. Patterson (2001): Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. Am J Health-Syst Pharm; 58(8):671-683. http://www.medscape.com/ASHP/AJHP/2001/v58.n08/ajhp

Smith, A.J., J.S. Wenher, H.J. Manley, et al. (2001): "Current role of ?-adrenergic blockers in the treatment of chronic congestive heart failure". Am J Health-Syst Pharm;58(02):140-5.

Torp-Pedersen, C., P.A. Poole-Wilson, K. Swedberg, J.G.F. Cleland, A. Di Lenarda, et al. (2005): "Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure" COMET. American Heart Journal; 149(2): 370-6.

Wilcox, C.S. (2004): Diuretics, in the kidney, BM Brenner (ed), Philadelphia, 7th. ed.



Capítulo 9

Cardiopatía isquémica

Caridad Peña Fleites

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los principales problemas de salud de la sociedad contemporánea. Según el último reporte de la OMS, estas enfermedades son la principal causa de invalidez y muerte prematura en el mundo. Afectan principalmente a los países desarrollados, y se han incrementando de manera alarmante en los que están en vía de desarrollo.

Los grandes avances alcanzados en las últimas 3 décadas en cuanto al diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, han contribuido a la reducción de la mortalidad por estas causas, sin embargo, la incidencia sigue siendo alta, ya que los logros en cuanto a la prevención, no son suficientes.

En Cuba, la cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte; representa el 80% de todas las muertes por enfermedades cardíacas en ambos sexos.

La tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en 1990 fue de 170,2 por 100 000 habitantes, y tuvo una significativa reducción a 135,4 por 100 000 habitantes en el 2000. Este hecho, podría ser una consecuencia de la crisis económica que vivió el país durante el llamado "período especial" (década del 90), durante el cual la población modificó su estilo de vida (menor consumo de calorías, incremento de la actividad física y disminución del peso corporal). Estudios recientes sobre el impacto que la crisis tuvo en la población, reportan que en Cuba las tasas de mortalidad disminuyeron marcadamente desde 1997 a 2002; en 51 % la de diabetes, en 35 % la de enfermedad arterial coronaria, en 20 % la de *ictus* y en 18 % la mortalidad por todas las causas. La tasa de fallecidos por enfermedad isquémica del corazón en el 2006 fue de 135,0 por cada100 000 habitantes. Estos datos reafirman la importancia que tiene el estilo de vida en la conservación de una buena salud, así como en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Conductas previas (factores de riesgo) que condicionan el desarrollo de la aterosclerosis, son responsables de la enfermedad arterial coronaria y de sus complicaciones. La incidencia de muchos de esos factores está determinada por el estilo de vida. El tabaquismo, la HTA, la dislipidemia, la obesidad y el sedentarismo, constituyen factores de riesgo modificables. Dentro de los no modificables se encuentran la edad, el sexo masculino, los antecedentes familiares en primer grado de enfermedad coronaria prematura, la diabetes y la presencia de enfermedad coronaria.

La reducción de la morbilidad y la mortalidad por cardiopatía isquémica puede lograrse mediante la modificación y el control de los factores de riesgo cardiovascular. En este sentido, el médico de la familia, conocedor del estado de salud de la población que atiende, está en una posición privilegiada para realizar acciones de promoción de salud que contribuyan a modificar los hábitos no saludables en su comunidad.

Angina de pecho

El principal síntoma de la cardiopatía isquémica es la angina de pecho, definida por la Sociedad Española de Cardiología como: "el dolor, opresión o malestar, generalmente torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria", asociado principalmente con una enfermedad coronaria obstructiva. El término *angina de pecho* fue introducido por William Herberden en 1768, quien lo describió como una sensación de estrangulación y ansiedad, distinto de otras formas de dolor torácico.

La angina de pecho puede clasificarse de acuerdo con su forma de presentación clínica y su pronóstico en angina estable y angina inestable (angina de reciente comienzo, angor progresivo, angina al reposo, en donde se incluye la angina variante o de prinzmetal y la angina posinfarto).

En la angina estable crónica, el dolor es desencadenado por el esfuerzo físico o el estrés emocio-

nal y presenta un patrón relativamente constante por mucho tiempo, en cuanto a su duración, frecuencia e intensidad.

La angina inestable es un cuadro más grave, el riesgo de infarto es mayor, el dolor ha empeorado progresivamente con incremento de su patrón habitual y aparece con el mínimo esfuerzo o en reposo.

La complicación más seria de la cardiopatía isquémica es el infarto agudo del miocardio. La mayoría de los fallecimientos por esta causa ocurren antes de que el paciente llegue al hospital. Se calcula que la mortalidad por infarto del miocardio es de 10 % durante el ingreso hospitalario y los porcentajes de reinfarto durante el primer año están entre 10 y 15 %. La mortalidad es mayor en el anciano.

Existen diferencias en las manifestaciones primarias de la cardiopatía isquémica entre mujeres y hombres. En la mujer la primera manifestación de cardiopatía isquémica más frecuente es la angina estable, mientras que en el hombre es el infarto agudo del miocardio o la muerte súbita.

Los síndromes coronarios agudos incluyen a la angina inestable y el infarto del miocardio.

Fisiopatología de la cardiopatía isquémica

En el individuo normal, la perfusión miocárdica se mantiene gracias al adecuado balance que existe entre las demandas y el aporte de oxígeno al corazón (Fig. 9.1). Los requerimientos de oxígeno por el miocardio están estrechamente relacionados con la capacidad del corazón para extraer oxígeno de la sangre arterial y con el flujo sanguíneo coronario. En el estado de reposo, la extracción de oxígeno desde la circulación coronaria es casi máxima, por lo que durante el ejercicio, el aumento del flujo sanguíneo coronario, es quien compensa el incremento de las demandas miocárdicas de oxígeno. El flujo regional es ajustado por mecanismos de autorregulación. Las arteriolas de resistencia intramiocárdica son muy sensibles a ligeras alteraciones de la concentración local de oxígeno y pueden dilatarse al máximo para proporcionar una adecuada perfusión en situaciones que así lo requieren.

En el paciente con cardiopatía isquémica, la angina de pecho aparece cuando el flujo coronario es insuficiente para mantener una adecuada oxigenación del tejido, es decir, cuando existe un desequilibrio entre el aporte y las necesidades miocárdicas de oxígeno.

En la angina estable crónica la isquemia se produce cuando el incremento de las necesidades miocárdicas de oxígeno durante el ejercicio, no puede ser compensado con un adecuado aumento del flujo sanguíneo como causa de la existencia de placas de ateromas en las arterias coronarias que comprometen la luz en más de 70 % (isquemia por demanda). En respuesta a la isquemia que aparece distal a la placa, las arteriolas de resistencia pueden estar dilatadas al

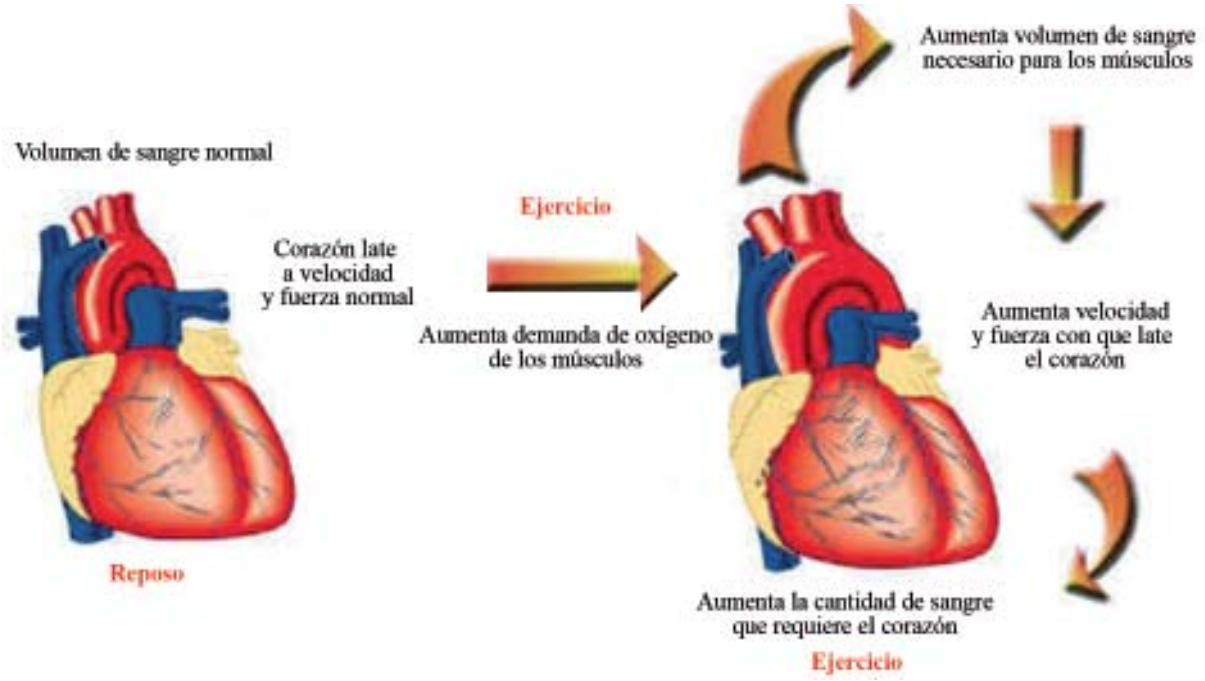


Fig. 9.1. En el sujeto normal existe un adecuado equilibrio entre el aporte y las necesidades miocárdicas de oxígeno. Durante el ejercicio aumenta la demanda de oxígeno por el miocardio que es compensada con un aumento del flujo sanguíneo coronario.

máximo. En estas condiciones y durante el reposo, el flujo coronario puede mantener la viabilidad del miocardio. Sin embargo, cuando aumentan los requerimientos de oxígeno por el miocardio durante el ejercicio, la probabilidad de que se produzca un incremento del flujo coronario, a expensas de una vasodilatación adicional es casi nula y como consecuencia aparece la angina. Es de señalar que la secreción de óxido nítrico (sustancia vasodilatadora endógena sintetizada por el endotelio de los vasos coronarios), está afectada por la disfunción endotelial que resulta del proceso aterosclerótico.

Con menor frecuencia, la angina puede ser causada por un vasospasmo, con la consiguiente disminución del aporte de oxígeno al miocardio (angina variante). En los pacientes con angina inestable, la isquemia es originada por la disminución transitoria del flujo sanguíneo, como resultado de la fisura de una placa ateromatosa (placa vulnerable) en una arteria coronaria, que al entrar en contacto con la sangre, estimula la agregación plaquetaria y la formación de trombos, con vasoconstricción concomitante (isquemias por aporte) (Fig.9.2). La oclusión total del vaso provoca el infarto agudo del miocardio (necrosis del músculo cardíaco producida por isquemia prolongada).

Como se ha demostrado, desde el nacimiento comienza el proceso aterosclerótico, que de por sí, no suele ser fatal. La causa fundamental de los eventos coronarios agudos es la vulnerabilidad de la placa para sufrir ruptura y promover la formación de trombos que ocluyen parcial o totalmente los vasos coronarios.

Mecanismos antianginosos generales y clasificación de los fármacos

El *principal objetivo* del tratamiento de la angina estable es disminuir el riesgo de infarto del miocardio y la muerte y en segundo lugar, reducir los síntomas, prevenir la recurrencia de la isquemia y mejorar la calidad de vida del paciente.

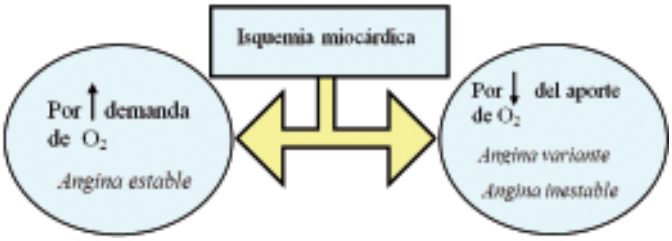


Fig. 9.2. Causas de la isquemia miocárdica La existencia de una estenosis fija en una arteria coronaria provocada por una placa de ateroma, puede ocasionar una isquemia por demanda, como ocurre en la angina estable crónica. La disminución del flujo sanguíneo coronario por la presencia de un trombo en un vaso coronario o por un vasospasmo, determina una isquemia por aporte. Es frecuente que ambos tipos de isquemia coexistan en el paciente con angina.

Un aspecto importante de la terapéutica de la cardiopatía coronaria y de la angina de pecho es lograr que el paciente modifique su estilo de vida (vigilar el peso corporal, realizar ejercicios físicos, disminuir la ingestión de alcohol, consumir una dieta saludable, combatir el estrés) y controle los factores de riesgo coronario (hipertensión arterial, dislipidemia, hábito de fumar y diabetes), lo que ayuda a limitar el proceso aterosclerótico.

En el tratamiento sintomático, los principales fármacos antianginosos que se utilizan, restablecen el equilibrio entre el aporte y las necesidades miocárdicas de oxígeno por 2 mecanismos fundamentales:

1. a) Aumentan el flujo sanguíneo coronario (incremento del aporte de oxígeno al miocardio).
   b) Reducen el trabajo del corazón (disminución de las demandas miocárdicas de oxígeno) (Cuadro 9.1).
2. Otros medicamentos de introducción más reciente en el mercado, conocidos con el nombre de fármacos metabólicos, mejoran el metabolismo energético del miocardio durante la isquemia.

Así, en la actualidad, los medicamentos antianginosos pueden clasificarse, de acuerdo con sus mecanismos antiisquémicos, en 2 grupos: fármacos hemodinámicos y fármacos metabólicos (Cuadro 9.2).

En general, los fármacos antianginosos disponibles, solo previenen o alivian la angina. Sin embargo, los bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos además de ser muy útiles en el control de la angina, también disminuyen la mortalidad en el infarto agudo del miocardio y reducen el riesgo de reinfarto.

El tratamiento de base de la angina estable usualmente se realiza con bloqueadores betaadrenérgicos, nitratos y bloqueadores de los canales de calcio.

No obstante, en los pacientes con enfermedad coronaria establecida y antecedente de infarto previo, HTA, disfunción sistólica ventricular izquierda, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, se recomienda el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las características farmacológicas de este último grupo, pueden revisarse en los capítulos 7 y 8.

El objetivo del tratamiento en la angina variante es reducir el vasospasmo, por lo que debe ser tratada con los vasodilatadores de arterias coronarias (bloqueadores de canales de calcio y nitratos).

Cuadro 9.1. Determinantes del aporte y del consumo de oxígeno por el miocardio

Acciones que contribuyen a aumentar el aporte de oxígeno al miocardio

Disminución de la resistencia de los vasos coronarios. Intervienen los siguientes factores:

Metabólicos. La hipoxia conduce a la producción de metabolitos que son potentes vasodilatadores (adenosina)

Mecánicos. Los vasos coronarios y en especial los subendocárdicos son fuertemente comprimidos durante la sístole, por lo que esta zona es la más vulnerable a la isquemia. La perfusión miocárdica ocurre durante la diástole

Neurohumorales. Las catecolaminas estimulan los receptores alfa de los vasos epicárdicos coronarios y producen vasocontricción. En los vasos de resistencia predominan los receptores beta cuya estimulación produce vasodilatación

Aumento del tiempo de perfusión subendocárdica. Este efecto se produce cuando se prolonga la duración de la diástole como resultado de la disminución de la frecuencia cardíaca

Incremento del gradiente de perfusión coronario. La presión de perfusión que manda sangre al subendocardio está determinada por la diferencia entre la presión aórtica y la presión ventricular al final de la diástole. Cuando disminuye esta última, aumenta el gradiente de perfusión

I*ncremento del flujo sanguíneo colateral*

Adecuado contenido de oxígeno arterial

Acciones que contribuyen a disminuir las necesidades miocárdicas de oxígeno

Reducción de la frecuencia cardíaca

Disminución de la contractilidad

Reducción de la tensión de la pared ventricular (tensión intramiocárdica). La tensión de la pared ventricular depende de:

- La presión sistólica ventricular (poscarga) la cual está relacionada con resistencia vascular periférica
- Además depende del volumen ventricular al final de la diástole (precarga), el cual está determinado por el retorno venoso
- La disminución de la presión arterial y/o del retorno venoso causan una reducción de la poscarga y/o de la precarga respectivamente y de la tensión de la pared ventricular

Cuadro 9.2. Medicamentos antianginosos

Fármacos hemodinámicos

Son los más utilizados, Incrementan el aporte y reducen los requerimientos miocárdicos de oxígeno, al disminuir la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca. A este grupo pertenecen los siguientes medicamentos:

Nitratos. Trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritilo, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida

Bloqueadores betaadrenérgicos: propranolol, atenolol, metoprolol, nadolol, acebutolol y otros

Bloqueadores de los canales de calcio: dihidropiridinas (nifedipina); no dihidropiridinas (verapamilo y diltiazem)

Molsidomina

Nicorandil

Fármacos metabólicos

Sus efectos no se acompañan de cambios en la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Uno de los medicamentos más conocidos es la t*rimetazidina*.

Dado que la fisura de una placa aterosclerótica con trombosis coronaria es la alteración fisiopatológica responsable de la angina inestable, su tratamiento debe incluir fármacos antitrombóticos (aspirina, clopidogrel, heparina y antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa si hay intervensionismo) y fármacos antianginosos (bloqueadores beta adrenérgicos y nitratos).

En la fase aguda del infarto, existen evidencias de que los trombolíticos (estreptoquinasa), los antiagregantes plaquetarios (aspirina más clopidogrel), los bloqueadores beta y los IECA de angiotensina, reducen la mortalidad y deben administrarse desde los primeros momentos. El objetivo de la utilización de los trombolíticos es restaurar la permeabilidad de la arteria ocluida lo más rápido posible, con la finalidad de restablecer el flujo sanguíneo, reducir el área de necrosis y limitar así la disfunción ventricular y las arritmias. La terapia de reperfusión es la piedra angular en el tratamiento de las primeras etapas del infarto, por lo que el tiempo constituye un factor determinante y de la rapidez con que se proceda dependerá su pronóstico, ya que su mayor beneficio se obtiene cuando se realiza en las primeras 12 h de iniciados los síntomas. Se ha demostrado que la administración de

estreptoquinasa en los primeros 60 min de evolución del infarto reduce la mortalidad en 47 %.

En la prevención secundaria, tras un infarto de miocardio, todos los pacientes deben ser tratados con aspirina, bloqueadores betaadrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas, ya que está demostrado que reducen la mortalidad y morbilidad cardiovascular. En el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también previenen la remodelación ventricular después de un infarto agudo del miocardio, disminuyen el riesgo de reinfarto y el de desarrollar insuficiencia cardíaca. Además, se recomienda que los pacientes con enfermedades cardiovasculares, reciban la vacuna de la influenza anualmente.

Los antiagregantes plaquetarios y en especial la aspirina, están indicados en todas las etapas de la cardiopatía isquémica (angina estable, angina inestable, infarto agudo del miocardio y prevención secundaria del infarto), ya que reducen los eventos adversos cardiovasculares. Las dosis antitrombóticas óptimas de aspirina están entre 75 y 150 mg/día y debe indicarse a todos los pacientes excepto si existe contraindicación para su uso. Las dosis inferiores a 75 mg son menos efectivas. El fármaco alternativo en caso de alergia o intolerancia a la aspirina es el clopidogrel (75 mg/día).

En la actualidad existen claras evidencias de los beneficios que brinda el empleo de fármacos hipolipemiantes en la prevención de los eventos cardiovasculares, ya que la aterosclerosis y los procesos aterotrombóticos son responsables de los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto del miocardio) como ya se estudió. Estos beneficios se observan en los pacientes con enfermedad coronaria, aunque tengan una ligera o moderada elevación de los niveles del colesterol LDL. En general, las cifras de LDL colesterol deben ser inferiores a 115 mg/dL (3 mmol/L) y las de colesterol total menores que 190 mg/dL (5 mmol/L). En los pacientes con enfermedad coronaria crónica y en diabéticos, las cifras de LDL colesterol deben ser menores que 100 mg/dL (2,5 mmol/L) y menos de 175 mg/dL (4,5 mmol/L) las del colesterol total. La hipertrigliceridemia (200 mg/dL) también debe ser tratada, ya que se considera un factor independiente de riesgo cardiovascular; se recomiendan cifras de triglicéridos < 150 mg/dL. Dentro de los fármacos hipolipemiantes, los más recomendables son las estatinas ya que estabilizan la placa aterosclerótica, detienen su progresión y producen regresión de la misma y disminuyen el riesgo de complicaciones cardiovasculares ateroscleróticas, tanto en la prevención primaria como en la secundaria. También pueden emplearse, según el perfil lipídico del paciente, las resinas de intercambio iónico, el ácido nicotínico o los fibratos. En Cuba se fabrica el policosanol, un hipolipemiante útil en la hipercolesterolemia y que además, tiene propiedad antiagregante plaquetaria. Los detalles sobre los fármacos utilizados en las dislipidemias aparecen en el capítulo 20.

Beneficios demostrados con el uso de las estatinas:

1. Disminuyen los eventos coronarios mayores.
2. Disminuyen la mortalidad por cardiopatía isquémica.
3. Disminuyen el *ictus*.
4. Reducen la mortalidad total.

En resumen, en el tratamiento de la cardiopatía isquémica se deben tomar en consideración las más relevantes evidencias científicas, para brindar una asistencia médica basada en los mejores datos disponibles en la actualidad.

Los niveles de evidencias se clasifican en:

1. Nivel A: los datos provienen de múltiples ensayos clínicos randomizados con gran número de pacientes.
2. Nivel B: los datos provienen de un número limitado de ensayos clínicos randomizados con un pequeño número de pacientes o del cuidadoso análisis de estudios no randomizados o de estudios observacionales.
3. Nivel C: la recomendación surge de un consenso de expertos.

Las recomendaciones se clasifican en:

a) Clase I: cuando hay evidencias y/o acuerdo general de que un procedimiento o tratamiento es útil y efectivo.
b) Clase II: si existen evidencias conflictivas y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad o eficacia de un procedimiento o tratamiento.
   - Clase IIa: el peso de la evidencia u opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
   - Clase IIb: la utilidad/eficacia está menos establecida por evidencia u opinión.
c) Clase III: hay evidencias y/o acuerdo general que un procedimiento o tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos hasta puede ser peligroso.

Las recomendaciones para prevenir el infarto y la muerte y reducir los síntomas de isquemia en los pacientes con angina estable aparecen en la tabla 9.1.

Tabla 9.1. Recomendaciones para prevenir el infarto y la muerte y reducir los síntomas de isquemia en los pacientes con angina estable

Recomendaciones	Clase I	Clase IIa	Clase IIb	Clase III	Evidencia
Aspirina (si no hay contraindicación)	X				A
Bloqueador beta oral en pacientes con infarto de miocardio previo o insuficiencia cardíaca	X				A
Bloqueador beta-1 como tratamiento inicial en pacientes sin infarto previo, elevar la dosis gradualmente hasta alcanzar la dosis máxima	X				A
Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina en todos los pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, hipertensión, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio previo.	X				A
Estatina a todos los pacientes con enfermedad coronaria	X				A
Nitroglicerina sublingual para las crisis agudas de angina y profilaxis situacional	X				B
Bloqueador de canales de calcio en caso de ineficacia o intolerancia a los bloqueadores beta	X				A
Nitrato de acción prolongada o nicorandil en caso de ineficacia o intolerancia a los bloqueadores beta	X				C
Si la monoterapia con bloqueador beta es insuficiente agregar bloqueador de canal de calcio dihidropiridina	X				B
Si la monoterapia con bloqueador de canal de calcio o la terapia combinada (bloqueador de canal de calcio con un bloqueador beta) es ineficaz, sustituir el bloqueador de canal de calcio por un nitrato de acción prolongada o por nicorandil		X			C
Clopidogrel si existe contraindicación a la aspirina		X			B
Fibratos en pacientes con bajos niveles de HDL y altas de triglicéridos con diabetes o síndrome metabólico			X		B
Agentes metabólicos como terapia añadida o como terapia de sustitución en caso de intolerancia al tratamiento convencional			X		B

Fármacos hemodinámicos

Nitritos y nitratos

Son los fármacos antianginosos más antiguos, se conocen desde el siglo XIX, y en la actualidad se siguen empleando para el alivio del dolor en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Propiedades químicas. Los nitritos y nitratos orgánicos son esteres de ácido nitroso y del ácido nítrico respectivamente. Los nitratos tienen el grupo funcional (ONO_2) en su estructura y los nitritos el grupo (NO_2). Los más utilizados son: el trinitrato de glicerilo, el tetranitrato de pentaeritritilo, el dinitrato de isosorbide y el mononitrato de isosorbide.

Acciones farmacológicas. Efectos hemodinámicos. Los nitritos y nitratos son útiles tanto en la angina de esfuerzo como en la vasospástica. Los nitratos producen dilatación de los vasos periféricos (arterias y venas). Sin embargo, este efecto es más prominente en el lecho venoso y se produce a dosis bajas. La venodilatación trae como consecuencia una disminución del retorno venoso y del volumen ventricular al final de la diástole (reducción de la precarga). Bajas dosis de nitratos producen mínimos efectos sobre la RVP. Dosis altas, causan una venodilatación adicional y disminuyen, además, la RVP, por tanto, reducen la presión arterial y la presión sistólica ventricular (reducción de la poscarga). Como resultado de la dismi-

nución del retorno venoso y en menor grado, de la presión arterial, ellos reducen la tensión de la pared ventricular (tensión intramiocárdica) y las necesidades miocárdicas de oxígeno. Al reducir la tensión de la pared ventricular, los nitratos incrementan, de forma indirecta, el gradiente de perfusión coronario. La reducción de trabajo en el corazón y de las demandas miocárdicas de oxígeno es el mecanismo principal que explica el beneficio que ofrecen los nitratos en los pacientes con angina estable crónica.

Es de señalar que como estos fármacos producen venodilatación y disminución del retorno venoso, provocan un descenso de la presión capilar pulmonar.

En respuesta al efecto vasodilatador de los nitratos, puede aumentar la actividad simpática de origen reflejo, con el resultante incremento de la FC, la contractilidad miocárdica y las necesidades de oxígeno por el miocardio. Este efecto es dependiente de la dosis. Por tanto, altas dosis pueden favorecer la aparición de isquemia y angina como consecuencia del aumento del trabajo cardíaco. Los nitratos no ejercen efectos directos sobre los nodos sinuauricular y aurículo-ventricular ni sobre la contractilidad miocárdica.

No obstante, el efecto neto de los nitratos es la reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno.

En los vasos coronarios los nitratos producen vasodilatación, pero no causan un incremento del flujo coronario total. Producen una dilatación de los vasos colaterales y redistribuyen el flujo coronario desde la región epicárdica a la subendocárdica. Experimentalmente se ha demostrado que incrementan el flujo coronario en la zona isquémica a expensas de una reducción del flujo en las áreas no isquémicas. Además, reducen el vasospasmo de las arterias epicárdicas y disminuyen la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio, pero no actúan en los vasos de resistencia coronario. Mediante estas acciones, los nitratos incrementan el aporte de oxígeno al miocardio. Este parece ser el mecanismo antianginoso fundamental en los pacientes con angina de origen vasospástico. Todos estos fármacos ejercen un efecto antiagregante plaquetario (Fig. 9.3).

Mecanismo de acción. Actualmente se plantea que los nitritos y nitratos orgánicos liberan el radical libre reactivo óxido nítrico cuando ingresan a la pared vascular. Este proceso requiere de la presencia de grupos sulfhidrilos reducidos (R-SH) intracelulares, que provienen fundamentalmente del aminoácido cisteína. El óxido nítrico estimula a la guanilatociclasa soluble citosólica y se forma 3'5' monofosfato cíclico de

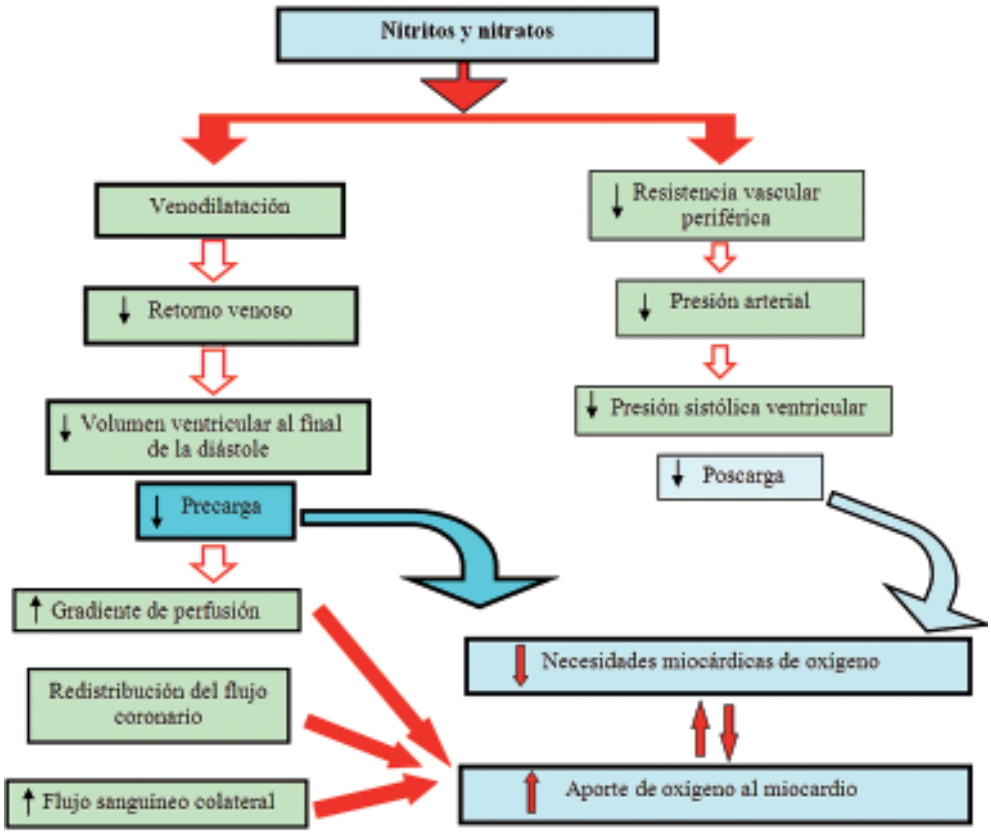


Fig. 9.3. Efectos hemodinámicos de los nitratos.

guanosina (GMPc). El incremento del GMPc activa a una proteína quinasa dependiente de GMP, que provoca la desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina. Para que se active el aparato contráctil (interacción actina-miosina), las cadenas ligeras de miosina deben estar fosforiladas (Fig. 9.4)

Hoy en día se conoce que el óxido nítrico es un potente vasodilatador endógeno que es liberado por el endotelio intacto. Esta molécula inhibe la agregación de las plaquetas y los leucocitos al endotelio y regula la angiogénesis (estimulación del crecimiento de la circulación colateral). En los pacientes con aterosclerosis e hipercolesterolemia, la liberación de óxido nítrico está afectada como consecuencia de la disfunción endotelial. Sin embargo, los nitratos son donadores exógenos de óxido nítrico y producen vasodilatación aún cuando el endotelio esté lesionado.

Otras acciones farmacológicas. Los nitratos producen relajación del músculo liso bronquial, gastrointestinal, biliar, uterino y de las vías urinarias.

Farmacocinética. Trinitrato de glicerilo. Es un fármaco muy liposoluble y se absorbe rápidamente cuando se administra por cualquier vía (sublingual, oral y tópica); también se administra por vía i.v. Sin embargo, su biodisponibilidad oral es baja, como consecuencia del intenso efecto de primer paso a que se ve sometido por la enzima glutatión nitrato orgánico reductasa. Sus metabolitos (mono y dinitrato de glicerilo) son menos activos que el compuesto original y se eliminan por vía renal. Es necesario individualizar el tratamiento de cada paciente, ya que existen importantes diferencias interindividuales con respecto a los niveles plasmáticos alcanzados así como en la duración del efecto antianginoso.

Existen varias formulaciones del producto: tableta (sublingual, de liberación sostenida y bucal), aerosol lingual, crema a 2 %, parche transdérmico y ámpulas para la vía i.v.

La elección de la vía de administración depende del objetivo del tratamiento.

Para el control de las crisis agudas o en la profilaxis a corto plazo (antes de realizar un ejercicio o en situaciones que pueden desencadenar la angina) tiene mayor importancia el inicio de acción del fármaco que la duración del efecto, por lo que la vía de elección es la sublingual, ya que el inicio de acción es rápido aunque la duración del efecto es breve. Con esta finalidad se utilizan tabletas de nitroglicerina que pueden triturarse si se desea un efecto más rápido, o el aerosol. Con la tableta, el efecto se pone de manifiesto en un plazo de 1 a 2 min y comienza a disminuir después de los 30 min. El t½ de la nitroglicerina es de 1 a 3 min. La eficacia del aerosol de nitroglicerina en la crisis aguda o en la profilaxis a corto plazo de la angina es similar al de la tableta sublingual, la ampolla contiene 200 dosis y descarga 0,4 mg por dosis.

Cuando el objetivo del tratamiento es la prevención a largo plazo de la angina, la duración del efecto del medicamento es más importante que su inicio de acción, y se utilizan los preparados de acción prolongada. Existen tabletas de nitroglicerina de liberación sostenida, sin embargo, su biodisponibilidad es deficiente. Este fármaco también está disponible en forma de comprimidos bucales que se colocan debajo del

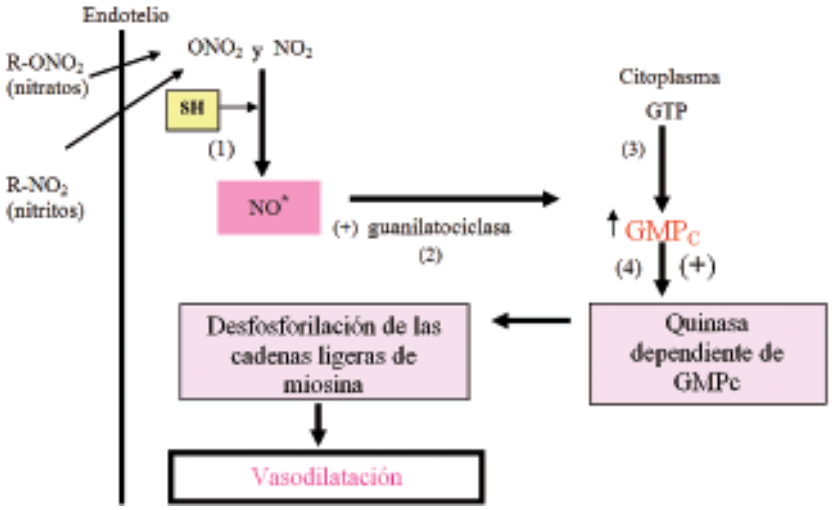


Fig. 9.4. Mecanismo de acción vasodilatador de los nitritos y nitratos orgánicos. Formación del radical libre óxido nítrico (NO*) en presencia de grupos sulfhidrilos (-SH) (1). Activación de la enzima guanilatociclasa soluble citosólica (2). Formación del 3'5' monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) intracelular a partir del trifosfato de guanosina (GTP) (3). Activación de la quinasa dependiente del GMPc (4) .

labio superior (sus efectos se mantienen por 5 h). Para lograr efectos más persistentes se utiliza la vía tópica. La crema de nitroglicerina a 2 % es útil principalmente para el control de la angina nocturna, el efecto se pone de manifiesto dentro de los 30 a 60 min tras su aplicación y dura hasta 7 h. La forma farmacéutica de mayor duración es el parche transdérmico, desde el cual, el medicamento se libera gradualmente y sus efectos se prolongan por 24 h.

Las ámpulas de nitroglicerina se han utilizado en el tratamiento de la angina inestable, el infarto agudo del miocardio y en la IC. Por esta vía, sus efectos antianginosos desaparecen tras la administración continua del fármaco, ya que aparece tolerancia. Después de suspender la infusión sus efectos se mantienen por 3 a 5 min.

Dinitrato de isosorbide. Este fármaco se utiliza en el control de la crisis aguda de angina por vía sublingual, así como en la profilaxis a largo plazo por v.o. Si se administra por vía sublingual, la absorción es más lenta y la acción más prolongada que cuando se administra la nitroglicerina por esa vía; su acción se inicia entre los 5 a 20 min y dura 60 min. Cuando se administra por v.o., su biodisponibilidad es de 20 a 25 % a causa del extenso metabolismo hepático de primer paso; sus efectos se inician aproximadamente a los 45 min y se prolongan por 8 h. En el hígado es metabolizado a 2 mononitrato de isosorbide y 5 mononitrato de isosorbide, con t ½ de 3 y 6 h, respectivamente. Ambos metabolitos son activos. Se recomienda ajustar las dosis en cada paciente, por la gran variabilidad interindividual que se observa.

Mononitrato de isosorbide. Este producto es resultado del metabolismo hepático del dinitrato de isosorbide, por lo que a diferencia de los demás nitratos, no es afectado por el efecto de primer paso, de ahí que su biodisponibilidad oral sea elevada (90 a 100 %). Después de administrarse por v.o., su acción se inicia aproximadamente a los 60 min y dura 8 h. Su t ½ es de aproximadamente 6 h. Existen preparados de liberación sostenida que se administran 1 vez al día. Se excreta por el riñón en parte sin cambios y en parte como un metabolito del glucurónido, que es inactivo.

Tolerancia a los nitratos. El desarrollo de tolerancia constituye uno de los principales problemas de la terapéutica con nitratos. Se observa con la administración prolongada y continua y con altas dosis de nitratos y se caracteriza por la disminución de la eficacia antianginosa. Aparece con rapidez (12 a 24 h de continua exposición a todos los nitratos de acción prolongada y con la infusión i.v.) y desaparece aproximadamente a las 12 h de haber suspendido la medicación. Raramente se produce cuando los nitratos se administran de forma intermitente, por vía sublingual, como ocurre en el tratamiento de las crisis agudas de angina. Existen distintas teorías que tratan de explicar este fenómeno, aunque se desconoce cual es el real mecanismo de su producción. Una de ellas considera que el agotamiento de los grupos sulfhidrilos después que el músculo liso vascular, se expone durante un tiempo prolongado a los nitratos, podría ser la causa. También se han postulado como posibles mecanismos, la activación del sistema renina angiotensina aldosterona, la expansión del volumen plasmático y la generación de radicales libres de oxígeno (superóxido derivado del endotelio) con incremento en la degradación del óxido nítrico.

Prevención de la tolerancia. Para evitar la tolerancia, se recomienda utilizar regímenes posológicos que dejen un *intervalo libre de nitratos* de 10 a 12 h cada día. En el caso del parche transdérmico, este debe retirarse durante 12 h, diariamente. El patrón y el horario de la angina son los que determinan cual debe ser el esquema de administración del fármaco. Estos regímenes no protegen al paciente durante el intervalo libre de nitratos, por lo que en ocasiones es necesario administrar otro fármaco antianginoso con la finalidad de evitar un *rebote* de la angina. En el caso de 5 mononitrato de isosorbide, su administración 2 veces al día, separadas por un período de 7 h, no produce tolerancia.

Dependencia. El tratamiento con nitratos no debe ser suspendido bruscamente, ya que puede aparecer un vasospasmo de rebote de los vasos coronarios. La suspensión debe hacerse de forma gradual.

Efectos indeseables. Los efectos adversos que producen los nitratos se relacionan principalmente con sus acciones en el sistema cardiovascular fundamentalmente. En general son bien tolerados.

Frecuentes. La cefalea es el efecto indeseable más frecuente, puede ser pulsátil y su intensidad y duración a veces obliga a reducir las dosis o suspender el tratamiento, aunque es común que aparezca tolerancia a este efecto después de 7 a 10 días de tratamiento. Puede aliviarse con la administración de analgésicos.

La hipotensión ortostática que es frecuente al inicio del tratamiento, puede acompañarse de mareo, debilidad, lipotimia y cuando es severa puede ocasionar síncope; esta reacción se controla si se coloca al paciente en decúbito y se elevan sus piernas para incrementar el retorno venoso. La hipotensión suele acompañarse de taquicardia aunque en algunos pacientes produce bradicardia. También se ha reportado isquemia coronaria y cerebral.

Ocasionales. Rubor facial, sensación de calor, náuseas y vómitos.

Raras. Reacciones cutáneas que pueden ser serias tales como dermatitis exfoliativa y dermatitis de contacto con las formulaciones tópicas, así como metahemoglobinemia, sobre todo con tratamiento prolongado y altas dosis.

Interacciones farmacológicas. La administración conjunta de nitratos con otros fármacos vasodilatadores incrementa el riesgo de hipotensión severa y síncope. Lo mismo puede ocurrir cuando se combinan con alcohol.

La asociación de nitratos con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo), utilizados en la disfunción sexual eréctil, produce marcada hipotensión arterial, que puede conducir al infarto del miocardio o la muerte, ya que estos medicamentos incrementan los niveles de GMPc celular, por lo que no deben administrarse conjuntamente, ni durante las 24 h de haber usado alguno de estos fármacos.

Aplicaciones terapéuticas. Crisis aguda de angina o profilaxis a corto plazo. La nitroglicerina por vía sublingual es el tratamiento de elección en las crisis agudas así como cuando el objetivo del tratamiento es prevenir su aparición (ejercicio y estrés). El dinitrato de isosorbide, por la misma vía es el tratamiento alternativo. Si después de 3 aplicaciones sublinguales, separadas por períodos de 5 min, el dolor no cede, se debe descartar la existencia de un infarto del miocardio.

Angina estable crónica. Los nitratos reducen las necesidades miocárdicas de oxígeno y son útiles en este tipo de angina.

Angina vasospástica. Son de utilidad, ya que disminuyen el vasospasmo coronario.

Angina inestable. Los nitratos producen efectos beneficiosos, reducen el vasospasmo y alivian el dolor. No han demostrado reducir la mortalidad ni el riesgo de infarto.

Infarto agudo del miocardio. La nitroglicerina alivia el dolor, mejora la función ventricular y reduce la congestión pulmonar. No existe evidencia de que disminuya la mortalidad.

Otras aplicaciones terapéuticas. Se utilizan en el tratamiento de la IC. Para más detalles ver el capítulo 9. También se han utilizado en la hipertensión pulmonar, en la preeclampsia y la prevención del sangramiento por várices esofágicas.

Contraindicaciones. Hipotensión postural grave, hipovolemia, anemia severa, y glaucoma de ángulo estrecho.

Precauciones. La nitroglicerina (tableta para la vía sublingual), es volátil y pierde su eficacia al cabo de un tiempo. Si el fármaco no produce cefalea o sensación de ardor debajo de la lengua, se debe sospechar que está vencido el producto. Los nitratos pertenecen a la categoría C del embarazo, por lo que solo deben usarse si los beneficios para la madre superan los riesgos al feto.

Las dosis recomendadas de nitratos en la cardiopatía isquémica aparecen en la tabla 9.2.

Bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos

Los bloqueadores beta se utilizaron ampliamente desde la década del 60 del siglo XX en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares. Son fármacos de primera elección en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. A pesar de que poseen una excelente relación costo-efectividad, son subutilizados, tal vez por el temor a sus efectos adversos así como al desarrollo de nuevos fármacos.

En este capítulo solo se abordarán las propiedades antianginosas de los bloqueadores beta adrenérgicos. Su utilidad en la HTA, en la insuficiencia cardíaca y como antiarrítmicos se aborda en los capítulos 7, 8 y 10, respectivamente.

Acciones farmacológicas. En los pacientes con angina estable, los bloqueadores betaadrenérgicos aumentan la tolerancia al ejercicio y reducen el consumo de nitroglicerina. Son eficaces en la angina de esfuerzo, sin embargo, están contraindicados en la angina variante de prinzmetal, ya que ellos pueden agravar el vasospasmo, como consecuencia del predominio de la actividad de los receptores alfa en los vasos coronarios, al estar bloqueados los receptores beta. En el tratamiento de la angina inestable, del infarto agudo del miocardio y en su prevención secundaria, son fármacos de primera línea.

Todos los bloqueadores beta tienen una eficacia antianginosa similar. Sin embargo, en el tratamiento de la angina, se prefieren los antagonistas puros en vez de los que poseen actividad simpaticomimética intrínseca (agonistas parciales), ya que los primeros reducen la FC en mayor grado. Las dosis deben ajustarse en cada paciente para mantener la FC en reposo entre 50 a 60 latidos/min, que no debe pasar de 100 a 110 latidos/min durante el ejercicio. Los bloqueadores beta que también bloquean los receptores alfa y los que tienen propiedades vasodilatadoras, son igualmente útiles en la angina estable. Estos fármacos son eficaces tanto en pacientes jóvenes como en ancianos.

Efectos hemodinámicos. La reducción de las necesidades miocárdicas de oxígeno es la acción

Tabla 9.2. Forma de presentación, dosis recomendada y algunas características farmacocinéticas de los nitratos

Fármaco	Forma de presentación	Inicio de acción	Duración de acción	Dosis
Nitroglicerina	Tableta sublingual [1] 0,5-1 mg	1 a 3 min	30 a 60 min	Administrar cada 5 min No más de 3 aplicaciones en 15 min
	Spray 0,4 mg	1 a 3 min	2 a 4 min	0,4 mg/dosis medida cada 5 min. No más de 3 aplicaciones en 15 min
	Tableta de liberación sostenida[2] 2,6; 6,5 y 9 mg	3 min	8 a 12 h	1,3-6,5 mg c/12 h
	Cápsulas de liberación sostenida[2] 2,5 mg	3 min	8 a 12 h	2,5-9 mg c/12 h
	Parche transdérmico[3]	30 min	8 a 24 h	5-15 mg Retirarlo 12 h
	Crema 2 %[4]	30 min	4 a 8 h	15 x 15 cm Dosis 7,5-40 mg Dosis máxima: 20 mg 2 v/día
	5 mg/5 mL	Ámpulas	Inmediato	10-200 μg/min
Dinitrato de isosorbida	Tableta 2,5; 5 y 10 mg	15 a 40 min	4 a 6 h	5-40 mg 4 v/día
	Tableta liberación sostenida [2] 20-40 mg	30 min	12 h	20-80 mg v/día
	Tableta sublingual 2,5; 5 y 10 mg	2 a 5 min	1 a 2 h	2,5-5 mg c/2 o 3 h
Mononitrato de isosorbida	Tableta 10; 20 y 40 mg	1 h	4 a 6 h	20 mg 2 v/día
	Tableta liberación sostenida[2] 50 y 60 mg	1 h	8 a 12 h	30-60 mg 1v/día Puede aumentar a 120 mg
Tetranitrato de pentaeritritol	Tableta 10; 20 y 80 mg	30 min	4 a 5 h	10-20 mg 4 v/día
	Tableta liberación sostenida[2] 80 mg	Lento	12 h	80 mg 2 v/día

[1] La tableta de nitroglicerina sublingual debe disolverse debajo de la lengua, no debe deglutirse.
[2] Las formulaciones de liberación sostenida no deben triturarse.
[3] El parche se adhiere a una zona de piel sana, seca, limpia y poco vellosa; preferiblemente en la parte superior del tórax, por un período de 12 h. Al retirarlo, se desecha. La nueva aplicación se hará en otra zona, por ejemplo, en el lado opuesto del tórax.
[4] La crema a 2 % se aplicará también sobre una zona de piel sana, seca, limpia y sin vellos.

antianginosa fundamental de los bloqueadores beta. Este efecto lo producen al inhibir competitivamente los efectos de las catecolaminas sobre los receptores $\beta_1$cardíacos y que trae como consecuencia una reducción de la FC (cronotropismo negativo), de la conducción auriculoventricular y de la contractilidad miocárdica (inotropismo negativo). De esta forma, los bloqueadores betaadrenérgicos disminuyen 2 determinantes mayores del consumo de oxígeno por el miocardio. Además, reducen la presión arterial. Este mecanismo pudiera explicar los beneficios que producen en los pacientes con angina estable, ya que impiden el aumento de la actividad simpática durante el ejercicio o en situaciones de estrés.

Aunque los bloqueadores betaadrenérgicos producen un incremento de la resistencia vascular coronaria, ellos contribuyen a incrementar el aporte de oxígeno al miocardio de forma indirecta, ya que al reducir la FC, prolongan el tiempo de llenado diastólico, incrementan el tiempo de perfusión subendocárdica y reducen la isquemia miocárdica durante el ejercicio. No obstante, este no es su mecanismo fundamental y no se recomiendan en los pacientes con angina causada por vasospasmo (Fig. 9.5).

Mecanismo de acción. La estimulación de los receptores beta por agonistas, produce efectos opuestos en el corazón y en el músculo liso vascular.

De manera general, los agonistas betaadrenérgicos estimulan la adenilciclasa al interactuar con sus

receptores. Esta enzima promueve la formación de 3'5'monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) a partir del ATP. En el corazón, el incremento del AMPc facilita la entrada de calcio al miocito y se activa el mecanismo contráctil. En el músculo liso vascular, el AMPc inhibe a la quinasa que fosforila las cadenas ligeras de miosina. Para que ocurra la interacción entre la actina y la miosina, las cadenas ligeras de miosina deben estar fosforiladas. Como los agonistas beta incrementan los niveles de AMPc, impiden la activación del mecanismo contráctil y la contracción del vaso. Así, normalmente, durante el ejercicio, cuando existe un incremento de la actividad simpática, el corazón se contrae con mayor fuerza y se produce vasodilatación coronaria. Por tanto, cuando se administran antagonistas de los receptores beta, disminuye la formación de AMPc, con la consecuente disminución de la actividad cardíaca y el aumento de la resistencia vascular coronaria (Figs. 9.6 y 9.7).



Fig. 9.5. Efectos hemodinámicos de los bloqueadores betaadrenérgicos.

Farmacocinética y efectos indeseables. Estos aspectos se exponen en el capítulo 7.

Aplicaciones terapéuticas. Angina estable. Son los fármacos de primera línea en el tratamiento inicial de la angina estable crónica, si no existe contraindicación para su uso. Ellos reducen la mortalidad en pacientes con infarto previo y en pacientes con hipertensión. Cuando se suspenden de forma brusca, puede aparecer una exacerbación de las crisis de angina e infarto del miocardio, por lo que deben retirarse gradualmente.

Angina inestable. Son fármacos de primera elección en todos los pacientes si no existe contraindicación para su uso, ya que alivian los síntomas, estabilizan la angina y reducen el riesgo de progresión al infarto.

Infarto del miocardio. Los bloqueadores beta adrenérgicos reducen la mortalidad a corto y a largo plazo y reducen los reingresos hospitalarios por IC. Las evidencias recomiendan su administración precoz, salvo que exista contraindicación absoluta. En las etapas tempranas, reducen el riesgo de fibrilación ventricular, disminuyen el tamaño del infarto y previenen la ruptura cardíaca. En la prevención secundaria del infarto, ellos reducen el riesgo de reinfarto y de muerte súbita, por lo que el tratamiento debe continuar indefinidamente.

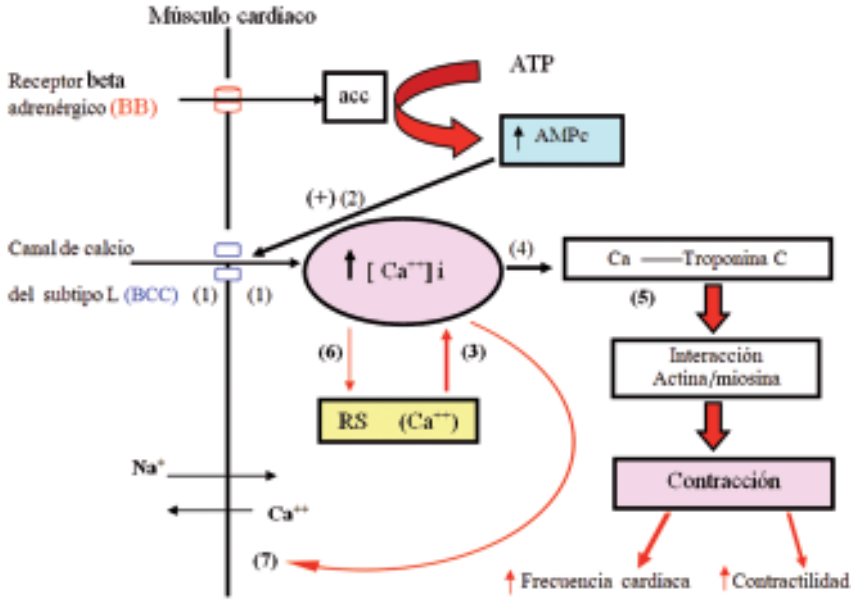


Fig. 9.6. Mecanismo de acción de los bloqueadores beta adrenérgicos y los bloqueadores de canales de calcio sobre el corazón. El calcio regula el mecanismo contráctil del miocardio, y del músculo liso vascular, pero de forma diferente. Normalmente durante la sístole, el calcio extracelular penetra al miocito cardíaco a través de los canales tipo L (1). Además, la estimulación de los receptores beta por agonistas, activa a la enzima adenilciclasa (ac) con la consiguiente formación de 3'5' monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) el cual intensifica la entrada del calcio (2). El incremento de calcio intracelular promueve la liberación de más calcio desde el retículo sarcoplásmico (RS) (3). El calcio interactúa con la troponina C (4) y facilita la interacción entre la actina y la miosina (5), incrementándose la actividad cardíaca. Durante la diástole, disminuyen los niveles de calcio intracelular como resultado de: inactivación de los canales L, realmacenamiento del calcio en el RS (6) y activación del intercambio sodio-calcio, que causa salida del calcio (7). Los bloqueadores beta (BB), al reducir la formación de AMPc, disminuyen la entrada del calcio indispensable para la contracción cardíaca. Los bloqueadores de canales de calcio (BCC), impiden la entrada de calcio al corazón al inactivar los canales tipo L y disminuyen su actividad.

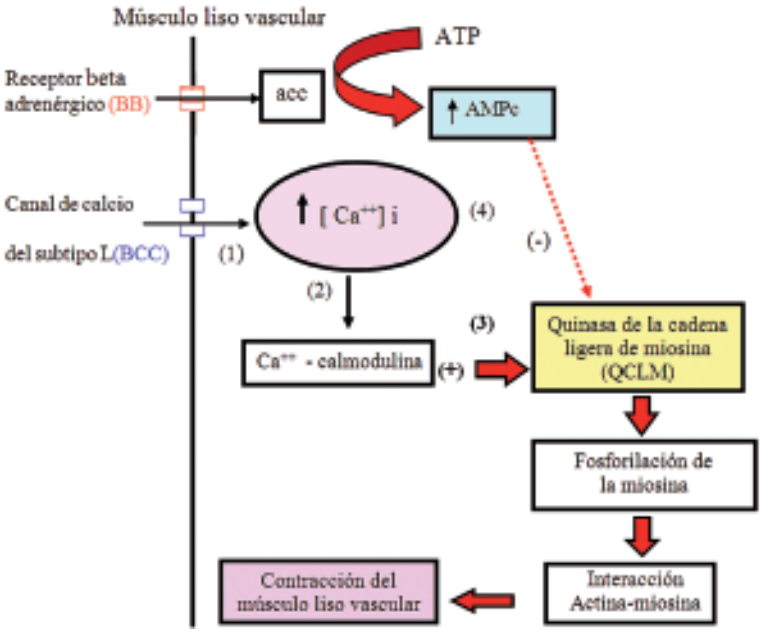


Fig. 9.7. Mecanismo de acción de los bloqueadores beta adrenérgicos y los bloqueadores de canales de calcio en el músculo liso vascular. En condiciones normales, el calcio regula el aparato contráctil en el músculo liso vascular. Su entrada, a través de los canales del subtipo L (1) permite la formación del complejo calcio-calmodulina (2), el cual estimula a la quinasa que fosforila a las cadenas ligeras de miosina (QCLM) (3). Para que se active el mecanismo contráctil, por la interacción entre la actina y la miosina, las cadenas ligeras de esta última tienen que estar fosforiladas. Por otra parte, la estimulación del receptor beta por agonistas, produce activación de la adenilciclasa (ac) e incremento del AMPc, a partir del ATP. El AMPc inhibe a la quinasa de las cadenas ligeras de miosina (QCLM) (4). Los antagonistas betaadrenérgicos (BB), al bloquear dichos receptores, reducen los niveles de AMPc, y permiten la activación de la QCLM, la interacción entre la actina y la miosina y la contracción del músculo liso. Mientras que los bloqueadores de los canales de calcio impiden la entrada del calcio a través de los canales L, reducen su disponibilidad y causan vasodilatación.

Otras aplicaciones terapéuticas. Los bloqueadores betaadrenérgicos también se utilizan en el tratamiento de la HTA, la IC y las arritmias cardíacas (ver capítulos correspondientes), así como en la tirotoxicosis, la ansiedad, la migraña y en el síndrome de abstinencia alcohólica. Las dosis usuales de los bloqueadores betaadrenérgicos, en el tratamiento de la cardiopatía isquémica se muestran en la tabla 9.3.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los BCC se empezaron a utilizar en Europa y Japón, durante la década del 60 del pasado siglo. En la actualidad están disponibles en todo el mundo. Los primeros que se emplearon fueron el verapamilo, el diltiazem y la nifedipina, para el tratamiento de la cardiopatía isquémica y la HTA. El verapamilo y el diltiazem también se han utilizado en las arritmias supraventriculares.

Propiedades químicas y clasificación

Los BCC son fármacos de origen sintético, que tienen estructuras químicas diferentes. Pertenecen a 3 grupos químicos: fenilalquilamina, BDZ y dihidropiridina. Los fármacos prototipos de cada grupo son el verapamilo, el diltiazem y la nifedipina respectivamente. Actualmente existen otros agentes dihidropiridínicos de segunda generación entre los cuales se encuentran la nicardipina, nimodipina, isradipina, nisoldipina, nitrendipina, felodipina, amlodipina, lacidipina, nivaldipina y lercanidipina. En el tratamiento de la cardiopatía isquémica todos son eficaces.

Existen claras diferencias entre los efectos farmacológicos de las dihidropiridinas y los del verapamilo y el diltiazem, por lo que algunos autores los clasifican en:

1. Bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos: actúan más selectivamente sobre el músculo liso vascular que sobre el corazón.
2. Bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos: deprimen de forma más selectiva el miocardio y los nodos sinusal y aurículo-ventricular, que el músculo liso vascular (verapamilo y dlitiazem).

Tipos de canales de calcio: mecanismo de acción de los bloqueadores de canales de calcio

El calcio participa en la regulación de numerosos procesos intracelulares. En el tejido cardíaco y en el

Tabla 9.3. Dosificación de los bloqueadores betaadrenérgicos en el tratamiento de la angina

Fármaco	Agonista parcial	Dosis usual
Atenolol	No	50-200 mg diarios
Acebutolol	Sí	200-600 mg 2 veces al día
Bisoprolol	No	10 mg diarios
Betaxolol	No	10-20 mg diarios
Labetalol	No	200-600 mg 2 veces al día
Metoprolol	No	50-200 mg 2 veces al día
Nadolol	No	40-80 mg diarios
Propranolol	No	20-80 mg 2 veces al día
Pindolol	No	2,5-7,5 mg 3 veces al día
Timolol	No	10 mg 2 veces al día

músculo liso, los procesos de relajación y contracción dependen de este ion. Normalmente los niveles de calcio extracelular son altos en comparación con el medio intracelular. Este gradiente electroquímico permite el movimiento del calcio al interior celular a través de canales dependientes del voltaje y de canales operados por receptores. Existen 3 tipos de canales de calcio dependientes de voltaje: los canales tipo L, los tipo T y los tipo N, localizados en diferentes tejidos. Los bloqueadores de canales de calcio actúan en el canal tipo L, por lo que se referirán a estos últimos. Se encuentran situados en las membranas de las células cardíacas, en las del músculo liso vascular y no vascular, en neuronas y en células endocrinas y están formados por varias subunidades (α_1, α_2, γ, y δ). La subunidad 1 contiene el poro iónico del canal y los sitios específicos de fijación de los bloqueadores de canales de calcio. Estos fármacos se unen a sitios diferentes de dicha subunidad. El sitio para las dihidropiridinas se encuentra en la superficie de la membrana, el del verapamilo está situado en la profundidad del poro del canal y el del diltiazem parece encontrarse en un sitio más superficial que el del verapamilo.

Los bloqueadores de canales de calcio disminuyen la entrada de calcio, a través de los canales lentos dependientes de voltaje tipo L, al músculo liso vascular y al músculo y tejido de conducción eléctrica del corazón e impiden la participación de esta sustancia en el mecanismo contráctil (Figs. 9.6 y 9.7).

Por mecanismos independientes del bloqueo de los canales tipo L, estos fármacos impiden el ingreso de calcio que se produce por la estimulación de receptores alfa adrenérgicos y de angiotensina II, lo que contribuye a sus efectos vasodilatadores.

Acciones farmacológicas. Efectos sobre el corazón y el músculo liso vascular. Existen importantes diferencias entre los efectos de los bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos y los no dihidropiridínicos sobre el corazón y el músculo liso vascular.

El verapamilo y el diltiazem deprimen, de forma directa, la actividad de los nodos sinusal y auriculoventricular, por tanto, disminuyen la FC, la conducción aurículo-ventricular y prolongan el período refractario efectivo. Además, deprimen directamente la contractilidad miocárdica. El perfil farmacológico de estos medicamentos sobre el corazón es similar al de los bloqueadores betaadrenérgicos. En contraste, las dihidropiridinas no afectan la frecuencia de descarga de los nodos y producen un efecto inotrópico negativo modesto, que carece de interés desde el punto de vista clínico, ya que este queda enmascarado por la activación simpática refleja que producen.

En el lecho vascular, todos los bloqueadores de canales de calcio producen vasodilatación; este efecto es mayor con las dihidropiridinas que con el verapamilo o el diltiazem. Ellos disminuyen la RVP, la presión arterial y la poscarga, y de esta forma reducen la tensión de la pared ventricular y las demandas de oxígeno por el miocardio. Los efectos del verapamilo y el diltiazem sobre la FC y la contractilidad miocárdica contribuyen adicionalmente a la disminución de las necesidades miocárdicas de oxígeno. Los vasos de resistencia son más sensibles a sus efectos y prácticamente no afectan el lecho venoso. La utilidad de los bloqueadores de canales de calcio en la angina estable podría explicarse por este mecanismo.

En los vasos coronarios, producen vasodilatación, tanto de las arterias epicárdicas mayores como de los pequeños vasos de resistencia, en particular si existe un vasospasmo previo, e incrementan el flujo coronario total y el aporte de oxígeno al miocardio, por lo que todos los bloqueadores de canales de calcio son muy eficaces en el tratamiento de la angina vasospástica (Fig 9.8).

En los vasos cerebrales la nimodipina tiene mayor selectividad vascular y se emplea en el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea, ya que incrementa el flujo sanguíneo cerebral y reduce la presión arterial sistémica.

Efectos hemodinámicos. Los efectos hemodinámicos que producen los bloqueadores de canales de calcio dependen principalmente del fármaco, la duración de su acción y de la integridad de la función ventricular.

Como respuesta a la vasodilatación arteriolar y el descenso de la presión arterial que producen estos agentes, se incrementa la actividad simpática por vía refleja, con el resultante aumento de la FC, la contractilidad miocárdica y el GC. Estos efectos pueden contrarrestar las acciones beneficiosas de los bloqueadores de canales de calcio, pues producen un incremento de las necesidades miocárdicas de oxígeno que, en determinadas condiciones, pueden favorecer la aparición de episodios de angina. La activación adrenérgica es mayor con las dihidropiridinas que con el verapamilo o el diltiazem, ya que las primeras son potentes vasodilatadores con pocos efectos depresores cardíacos. No obstante, existen diferencias entre las dihidropiridinas. La taquicardia refleja se observa principalmente con las dihidropiridinas de acción corta y liberación inmediata (nifedipina de acción corta), ya que causan oscilaciones bruscas de la presión arterial y producen activación simpática refleja de forma intermitente, lo que se ha asociado al incremento del riesgo de infarto y de la mortalidad, por lo que no se recomiendan. En contraste, los preparados de libera-



Fig. 9.8. Efectos hemodinámicos de los bloqueadores de canales de calcio.

ción sostenida (nifedipina de liberación sostenida) o los que tienen una duración de acción prolongada (amlodipina, felodipina), producen concentraciones plasmáticas estables, la acción vasodilatadora aparece gradualmente y ocasionan una modesta estimulación neurohumoral, por lo que tienden a producir menos taquicardia y son bien tolerados.

En el caso del verapamilo y el diltiazem, la taquicardia refleja inducida por los mecanismos neurohumorales compensatorios, queda neutralizada por sus efectos cronotrópicos negativos directos sobre el corazón. En los pacientes con función ventricular normal, los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridinas, producen una discreta reducción de la contractilidad y la función cardíaca se conserva en virtud de la reducción de la poscarga. En los pacientes con IC, pueden causar una reducción marcada de la contractilidad miocárdica, de la función ventricular izquierda y del GC y están contraindicados. El diltiazem produce un efecto intrópico negativo menor que el verapamilo.

Las dihidropiridinas de nueva generación (amlodipina y felodipina) pueden utilizarse en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Otros efectos. Se ha reportado que los bloqueadores de canales de calcio tienen efectos cardioprotectores, ya que reducen la sobrecarga de calcio que se observa durante la isquemia miocárdica, disminuyen la hipertrofia ventricular izquierda, inhiben la agregación plaquetaria y tienen efectos antiaterogénicos.

Farmacocinética. Los bloqueadores de canales de calcio se absorben casi completamente cuando se administran por v.o. Sin embargo, su biodisponibilidad se ve afectada por el efecto de primer paso. Con la administración crónica, aumentan la biodisponibilidad y el t ½, como consecuencia de la saturación del metabolismo hepático (Tabla 9.4)

Nifedipina. En forma de cápsula o tableta de acción corta se absorbe rápidamente. Las máximas concentraciones plasmáticas se alcanzan en plazo de 20 a 45 min. Su efecto vasodilatador se inicia a los 20 min y dura 4 a 6 h, por lo que hay que administrarla 3 o 4 veces al día. La administración de nifedipina de acción rápida por vía sublingual, produce una absorción lenta y escasa en comparación con la v.o. y no es una vía adecuada para obtener efectos farmacológicos rápidos; además, su empleo en el tratamiento de la crisis hipertensiva se ha asociado con accidentes vasculares

isquémicos e infarto agudo del miocardio, de ahí que no sea recomendable. Actualmente existen formulaciones de nifedipina de liberación sostenida, que permiten la liberación del fármaco a un ritmo controlado y producen concentraciones estables por 24 h.

Amlodipina. Se absorbe lentamente y su biodisponibilidad es superior al de las otras dihidropiridinas. Las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan en un plazo de 6 a 12 h. Los niveles plasmáticos se incrementan de forma gradual y producen efectos sostenidos durante 7 a 8 días. Tiene un t ½ prolongado.

Verapamilo. Su acción se pone de manifiesto a las 2 h después de administración oral y el efecto máximo se alcanza a las 3 h. Su t ½ se incrementa en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática y renal. El norverapamil es su metabolito activo. El 75 % del fármaco se elimina por vía renal. Las formulaciones de liberación sostenida poseen mayor t ½ (hasta 12 h).

Diltiazem. Después de ser administrado por v.o. comienza a actuar a los 15 a 30 min. Se elimina por vía digestiva y renal (35 %). Las formulaciones de liberación sostenida se administran 1 o 2 veces al día a diferencia de los comprimidos convencionales que se administran 3 o 4 veces al día.

Están disponibles formulaciones para la vía i.v. de verapamilo y diltiazem.

Efectos indeseables. Los efectos adversos que producen los bloqueadores de canales de calcio están relacionados con sus efectos sobre el sistema cardiovascular fundamentalmente. En general son bien tolerados.

Nifedipina. Frecuentes. Rubor, cefalea, palpitaciones y mareo (40 % de los pacientes que la consumen). Además, produce náuseas, hipotensión y edemas periféricos por dilatación precapilar, que no responden a los diuréticos.

Con la nifedipina de acción corta se ha reportado angina (aumento del trabajo cardíaco o deficiente perfusión coronaria) e infarto agudo del miocardio, así como empeoramiento de la IC.

Ocasionales. Falta de aire, tos, congestión nasal, calambres musculares, mialgias, cansancio inusual y constipación.

Raras. Reacciones alérgicas (*rash* y urticaria), artritis, trastornos gastrointestinales y gingivitis.

Verapamilo

Frecuentes. La constipación es lo más común. Cuando se administra por vía i.v., puede producir reacciones graves como son bradicardia severa, asistolia, bloqueo de la conducción aurículoventricular e IC. Estas reacciones se observan sobre todo en los pacientes con enfermedad del nodo sinusal, trastornos de la conducción aurículo-ventricular o que estén recibiendo tratamiento con bloqueadores betaadrenérgicos.

Ocasionales. Náuseas, cefalea, mareo, vértigo, rubor, edemas periféricos, astenia, hipotensión y falta de aire.

Raras. Alteraciones del sueño, visión borrosa, diarrea, alopecia, calambres musculares, fatiga, parestesias, dolor en las encías y en la cara, epigastralgia y hepatotoxicidad.

Diltiazem

Frecuentes. Vértigo, debilidad, cefalea, edemas periféricos y bradicardia.

La administración del fármaco por vía i.v., puede producir efectos similares a los ya descritos para el verapamilo cuando se administra por esta vía.

Ocasionales. Astenia, temblor, insomnio, náuseas, constipación, dolor abdominal y rubor.

Raras. Alteraciones del sueño, nerviosismo, trastornos psiquiátricos, diarrea, vómito y sequedad de la boca.

Interacciones farmacológicas. Nifedipina. Aumenta los niveles plasmáticos de la fenitoína, la quinidina y del litio. La cimetidina inhibe su metabolismo hepático e incrementa sus niveles plasmáticos. Su

Tabla 9.4. Características farmacocinéticas de los bloqueadores de canales de calcio

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t ½ (h)	Volumen de distribución (L/kg)
Verapamilo	10-20	87-93	3-7	5
Diltiazem	45	80-86	4-7	3,5
Nifedipina	50	96	3	0,78
Nicardipina	18	98-99	1,3	1,1
Amlodipina	74	93	35-48	16
Felodipina	15	99	14	10
Nitrendipina	11	98	4	3,8
Nimodipina	10	98	1,1	1,7

asociación a otros vasodilatadores incrementa el riesgo de hipotensión severa.

Verapamilo. Incrementa las concentraciones sanguíneas de digoxina y no debe emplearse en el tratamiento de la intoxicación digitálica por el riesgo de producir bloqueo AV. Sin embargo, en los pacientes tratados con digital y en ausencia de toxicidad o bloqueo AV, los 2 fármacos pueden administrarse conjuntamente aunque la dosis del digitálico debe reducirse. También incrementa los niveles plasmáticos de la carbamazepina y de la teofilina.

Verapamilo y el diltiazem. Disminuyen el metabolismo hepático del propranolol e incrementan sus niveles plasmáticos. Además, estos fármacos incrementan los efectos depresores de los bloqueadores beta adrenérgicos sobre la FC, la contractilidad miocárdica y la conducción AV, por lo que estas asociaciones no son aconsejables, especialmente en pacientes con IC. El efecto inotrópico negativo de la quinidina y de la disopiramida es incrementado por el verapamilo y el diltiazem.

Aplicaciones terapéuticas. Angina variante. Son de elección para controlar la angina inducida por vasospasmo coronario.

Angina estable. Los bloqueadores de canales de calcio de liberación sostenida o los de acción prolongada se deben combinar con los bloqueadores beta cuando la terapéutica inicial con estos últimos no controlan los síntomas.También es el tratamiento alternativo en los pacientes que no pueden recibir bloqueadores betaadrenérgicos. Las dihidropiridinas de acción rápida están contraindicadas.

Angina inestable. Los bloqueadores de canales de calcio no son fármacos de primera elección. Las dihidropiridinas de acción rápida están contraindicadas. Solo deben indicarse cuando la terapéutica con aspirina, heparina, bloqueadores beta y nitratos no mejoran la isquemia. Se usan como fármacos de segunda línea siempre combinados con bloqueadores betaadrenérgicos. El verapamilo y el diltiazem se utilizan si existe contraindicación a los bloqueadores beta, o cuando se sospecha espasmo coronario, pero no son recomendables si existe disfunción del ventrículo izquierdo.

Infarto del miocardio. No se recomiendan. Las dihidropiridinas están contraindicadas. El diltiazem y el verapamilo podrían utilizarse si los bloqueadores beta adrenérgicos están contraindicados y siempre que no exista disfunción ventricular izquierda, IC o bloqueo aurículo-ventricular.

Arritmias supraventriculares. Tanto el verapamilo como el diltiazem reducen la frecuencia de descarga del nodo sinusal y retardan la conducción aurículo-ventricular, por lo que son de utilidad en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares.

Otras aplicaciones terapéuticas. Los bloqueadores de los canales de calcio también se han utilizado en el tratamiento de la HTA, hemorragia subaracnoidea, fenómeno de Raynaud, en la migraña y en el espasmo esofágico.

Contraindicaciones. Nifedipina. IC por disfunción sistólica, estenosis aórtica, angina inestable (en ausencia de bloqueo beta), infarto agudo del miocardio, taquicardia preexistente, *shock* cardiogénico y cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Verapamilo. Boqueo AV de segundo y tercer grado, enfermedad del nodo sinusal, bradicardia severa, IC, taquicardia ventricular con complejo QRS amplio, síndrome de Wolff-Parkinson-White complicado por fibrilación auricular. Las contraindicaciones del diltiazem son similares a las del verapamilo.

Precauciones. Embarazo. Los bloqueadores de los canales de calcio pertenecen a la categoría de prescripción C del embarazo y solo deben emplearse cuando los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

Lactancia. Pasan a la leche materna y no deben utilizarse durante esta etapa.

Ancianos. Son más sensibles a sus efectos cardiovasculares y se recomienda reducir las dosis.

El tratamiento con bloqueadores de canales de calcio debe suspenderse de forma gradual para evitar angina de rebote.

Las dosis recomendadas de los bloqueadores de canales de calcio en el tratamiento de la cardiopatía isquémica aparecen en la tabla 9.5.

Molsidomina

La molsidomina posee características farmacológicas similares a la de los nitratos. Produce vasodilatación que predomina en el lecho venoso, por lo que reduce el retorno venoso y el volumen ventricular al final de la díastole (precarga). En dosis altas también disminuye la RVP, la presión arterial y la presión sistólica ventricular (poscarga). De esta forma disminuye las necesidades miocárdicas de oxígeno. En las arterias coronarias, produce vasodilatación e incrementa el flujo sanguíneo coronario y el aporte de oxígeno al miocardio. Además, tiene propiedades antiagregantes plaquetarias. Su mecanismo de acción parece ser el mismo que el de los nitratos.

Farmacocinética. La molsidomina se absorbe bien por v.o., pero su biodisponibilidad (40 a 60 %) se ve afectada por el efecto de primer paso hepático. Los

niveles plasmáticos máximos se alcanzan en un plazo de 30 min a 1 h. Este agente es un profármaco y cuando se metaboliza en el hígado, se forma el 3 morfolinosidnonimina (SIN-1) el cual genera otro metabolito activo (SIN-1A). Su t ½ de eliminación es de 1 a 2 h. Se excreta principalmente por el riñón en forma de metabolitos.

Efectos indeseables. Frecuentes. La cefalea es lo más común.

Ocasionales. Hipotensión postural, mareo, taquicardia de origen reflejo, anorexia, náuseas y vómito.

Aplicaciones terapéuticas. Angina de esfuerzo y angina de reposo. En el tratamiento profiláctico de la angina se administran de 2 mg a 4 mg cada 8 a 12 h.

Nicorandil. Es un nitrato de nicotinamida que disminuye las necesidades miocárdicas de oxígeno, ya que causa venodilatación y disminución de la RVP (reduce la precarga y la poscarga). Además, produce vasodilatación coronaria e incrementa el aporte de oxígeno al miocardio. Actúa por 2 mecanismos fundamentales: activa los canales de potasio; además estimula la guanilatociclasa soluble e incrementa los niveles del GMPc, de forma similar a los nitratos. Con su uso no se desarrolla tolerancia a sus efectos antianginosos.

Farmacocinética. Se absorbe adecuadamente cuando se administra por v.o., su biodisponibilidad es de 75 % aproximadamente. Su t ½ es corta (50 min). Menos de 1 % de la dosis se elimina por el riñón.

Efectos indeseables. Frecuentes. Cefalea.

Raras. Con menor frecuencia se han reportado ulceraciones, localizadas en diferentes sitios (mucosa oral, lengua, región anal, perianal, vulvar y gastrointestinal). Esta reacción parece depender de la dosis y desaparece tras suspender el tratamiento. Además se ha reportado vértigo, palpitaciones y trastornos gastrointestinales. En altas dosis produce hipotensión postural.

Aplicaciones terapéuticas. Angina estable y vasoespástica. Las dosis recomendadas son 10 a 20 mg al día.

En la tabla 9.6 aparecen resumidas las acciones farmacológicas de los medicamentos antianginosos hemodinámicos.

Fármacos metabólicos

Trimetazidina

En la actualidad el uso de fármacos metabólicos constituye una nueva estrategia para el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

La trimetazidina es un derivado piperazínico que fue introducido en l979. Diversos estudios han demostrado que este fármaco aumenta la tolerancia celular a la isquemia y reduce la lesión isquémica, como consecuencia de sus efectos sobre los sistemas enzimáticos mitocondriales. No se comercializa en todos los países.

Acciones farmacológicas. La trimetazidina, a concentraciones terapéuticas, ejerce una acción antiisquémica directa sin afectar la FC, la presión arterial o el doble producto al esfuerzo (frecuencia por presión). Los estudios realizados con trimetazidina han revelado que el fármaco mejora la función ventricular izquierda en el reposo y durante el máximo esfuerzo y eleva el umbral isquémico. Reduce los

Tabla 9.5. Dosificación de los bloqueadores de canales de calcio en el tratamiento de la angina

Fármaco	Dosis usual (mg)	Intervalo de dosis (h)
Amlodipina	5-10	1 vez al día
Diltiazem (liberación inmediata)	30 - 80	4 veces al día
Diltiazem (liberación sostenida)	120-320	1 vez al día
Felodipina	5-10	1 vez al día
Isradipina	2,5-10	2 veces al día
Nifedipina (liberación inmediata))	30-90	Cada 8 h
Nifedipina (liberación sostenida)	30-180	1 vez al día
Nisoldipina	20-40	4 veces al día
Nicardipina	20-40	3 veces al día
Nitrendipina	20	1 o 2 veces al día
Verapamilo (liberación inmediata)	80-160	3 veces al día
Verapamilo (liberación sostenida)	120-480	1 vez al día
Bepridil	200-400	1 vez al día

Tabla 9.6. Efectos farmacológicos de los medicamentos hemodinámicos sobre el aporte y las necesidades miocárdicas de oxígeno

Efecto farmacológico	Nitrato	Bloqueador beta	Bloqueador de canales de calcio		Molsidomina	Nicorandil
			Dihidropiridinas	No dihidropiridinas		
↑ Aporte de O_2						
↓ Resistencia coronaria	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
↑ Duración de la diástole	No	Sí	No	Sí	No	No
↑ Circulación colateral	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
↓ Demandas de O_2						
↓ Frecuencia cardíaca	No	Sí	No	Sí	No	No
↓ Contractilidad	No	Sí	No	Sí	No	No
↓ Presión arterial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
↓ Retorno venoso	Sí	No	No	No	Sí	Sí

episodios de angina y el consumo de nitroglicerina y mejora la tolerancia al ejercicio de forma similar a los fármacos hemodinámicos convencionales.

La isquemia miocárdica produce una serie de alteraciones metabólicas como: producción de lactato y acidosis miocárdica, alteración de la homeostasis iónica con incremento de las concentraciones intracelulares de sodio y calcio y resultante disminución de la capacidad de las mitocondrias para generar ATP, así como el incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que contribuyen al daño celular y a la pérdida de miocitos.

Los mecanismos propuestos para explicar cómo la trimetazidina preserva la función celular y permite que las células isquémicas repongan sus reservas energéticas (efecto citoprotector) son los siguientes:

1. Limita la acidosis celular.
2. Mejora el intercambio de iones transmembrana y previene la sobrecarga de calcio y sodio.
3. Preserva la función mitocondrial.
4. Mantiene las concentraciones intracelulares de ATP.
5. Protege a la membrana celular del daño inducido por los radicales libres de oxígeno.

Mecanismo de acción. En condiciones aerobias, la síntesis de ATP requerido en la función cardíaca normal se obtiene tanto de la oxidación de la glucosa como la de los ácidos grasos libres. Durante la isquemia miocárdica la obtención del ATP se lleva a cabo por las vías anaeróbicas, es decir, la glucólisis se desacopla de la oxidación de la glucosa, el corazón utiliza más a los ácidos grasos y en consecuencia disminuye la producción de ATP y se acumula lactato (acidosis intracelular).

La trimetazidina inhibe de forma parcial y selectiva a la enzima 3-cetoacil-CoA-tiolasa de cadena larga, una enzima que participa en la vía de la beta-oxidación de los ácidos grasos. La inhibición de la oxidación de los ácidos grasos hace que se incremente la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa y aumente la oxidación de la glucosa. De esta forma la trimetazidina evita la acidosis, mantiene la producción de ATP y asegura la eficiencia del trabajo cardíaco (Fig. 9.9).

Farmacocinética. Existen pocos reportes sobre la farmacocinética de la trimetazidina. Es un principio activo que después de ser administrado por v.o. se absorbe rápidamente. Su t ½ es de 6 h. El 62 % del fármaco se elimina sin cambios por la orina.

Efectos indeseables. Es un fármaco bien tolerado.

Frecuentes. Náuseas y dolor epigástrico.

Ocasionales. Prurito y cefalea.

Angina estable. Se recomiendan entre 40 y 60 mg repartidos en 2 o 3 dosis (junto con los alimentos). Puede combinarse con los fármacos hemodinámicos.

Estrategia terapéutica de la cardiopatía isquémica

En resumen, se puede afirmar que el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica debe estar encaminado a lograr:

1. Control de los factores de riesgo coronario.
2. Cumplimiento de las medidas no farmacológicas.
3. Cumplimiento del tratamiento farmacológico.

Con frecuencia, para controlar la sintomatología de la angina y evitar la aparición de episodios isquémicos en los pacientes con enfermedad coronaria crónica., es necesario prescribir más de un fármaco antianginoso (Cuadro 9.3).

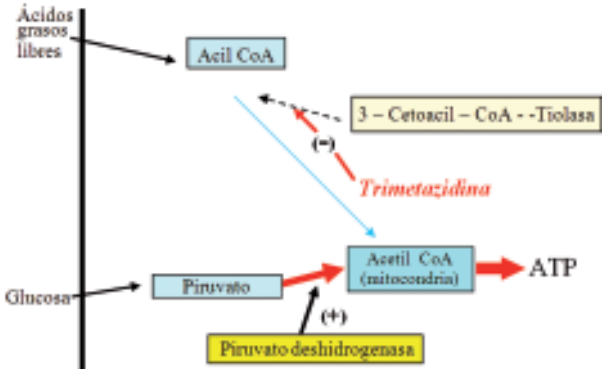


Fig. 9.9. Mecanismo de acción de la trimetazidina. Inhibición de la vía de la betaoxidación de los ácidos grasos.

La selección del tratamiento debe individualizarse en cada paciente y se debe tomar en consideración la existencia de otras enfermedades (Cuadro 9.4).

Otras estrategias de tratamiento de la cardiopatía isquémica. La revascularización, mediante angioplastia coronaria transluminar percutánea (ACTP) o la cirugía (implantación de hemoductos de arteria mamaria o de hemoductos venosos tomados de la vena safena), constituyen tratamientos alternativos de la cardiopatía isquémica. En el infarto agudo del miocardio, el tratamiento de reperfusión, mediante angioplastia primaria o fibrinólisis es el tratamiento de primera elección. La angioplastia es superior a la fibrinólisis, ya que existe menor riesgo de reestenosis. La cirugía está indicada cuando fracasa la angioplastia. No obstante, en la mayoría de los hospitales el método que está disponible es la reperfusión con fibrinolíticos. Actualmente lo que puede limitar la aplicación de la ACTP es la necesidad de hospitales preparados para tal fin así como personal experimentado en hemodinámica intervencionista de urgencia.

En los próximos años, la terapia angiogénica, cuyo objetivo es estimular el proceso de crecimiento de la circulación colateral a partir de vasos preexistentes y de

Cuadro 9.3. Combinaciones entre fármacos antianginosos hemodinámicos

Recomendadas

Nitratos + bloqueadores betaadrenérgicos. Los bloqueadores beta contrarrestan la taquicardia y el aumento de la contractilidad miocárdica que pueden causar los nitratos, mientras que estos últimos se oponen al incremento de la resistencia vascular coronaria y del volumen ventricular que producen los bloqueadores betaadrenérgicos.

Nitratos + verapamilo o diltiazem. Los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridinas disminuyen la taquicardia y el aumento de la contractilidad miocárdica inducida por los nitratos En la angina variante, tanto los nitratos como el verapamilo y el diltiazem son útiles ya que contribuyen a reducir el vasospasmo coronario

Bloqueadores betaadrenérgicos + bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas. Esta combinación puede ser útil, ya que los bloqueadores beta se oponen al efecto cronotrópico e inotrópico positivo que producen las dihidropiridinas. Además, las dihidropiridinas aumentan el flujo coronario total y contrarrestan el incremento de la resistencia coronaria inducida por bloqueadores beta

Nitratos + bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas + bloqueadores betaadrenérgicos. Los nitratos reducen la precarga, las dihidropiridinas la poscarga y los bloqueadores beta adrenérgicos reducen la frecuencia cardíaca y la contractilidad, por lo que esta asociación puede resultar útil en los pacientes con angina de esfuerzo que no se controlen con 2 fármacos

No recomendadas

Nitratos + bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas. Estos fármacos disminuyen la presión arterial e incrementan la actividad simpática de origen reflejo y pueden producir un incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad y del consumo miocárdico de oxígeno. Además, ambos causan cefalea

Bloqueadores betaadrenérgicos + diltiazem o verapamilo. Tanto los bloqueadores beta como los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridinas disminuyen la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la conducción aurículo-ventricular, por lo que la asociación entre ellos puede producir bradicardia severa, bloqueo AV y precipitar una insuficiencia cardíaca

Cuadro 9.4. Tratamiento de la angina de pecho según enfermedad asociada

Hipertensión arterial. Bloqueadores beta (bloqueador de canal de calcio)
Insuficiencia cardíaca. Se utilizarán los bloqueadores beta (metoprolol, carvedilol y bisoprolol; si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es 40 %.), o los nitratos.
Miocardiopatía hipertrófica. Bloqueadores beta o (verapamilo o diltiazem)
Enfermedad del seno o trastorno de la conducción AV. Bloqueadores de canales de calcio de acción prolongada o liberación sostenida que no disminuyan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular. No deben indicarse bloqueadores beta, verapamilo o diltiazem
Taquicardia supraventricular. El verapamilo, el diltiazem o los bloqueadores beta
Arritmias ventriculares. Bloqueadores beta
Fibrilación aurícula. Verapamilo, diltiazem o bloqueadores beta
Estenosis aórtica. Bloqueadores beta
Estenosis mitral. Bloqueadores beta
Insuficiencia aórtica. Dihidropiridinas de acción prolongada o liberación sostenida
Asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Verapamilo o diltiazem; evitar bloqueadores beta
Insuficiencia cardíaca (FE > 40 %). Bloqueadores beta
Insuficiencia cardíaca (FE < 40 %). Amlodipina o felodipina (o nitratos). Evitar verapamilo o diltiazem
Diabetes mellitus insulino-dependiente. Bloqueadores beta o bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada o liberación sostenida
Diabetes mellitus no insulino-dependiente. Bloqueadores beta o bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada o liberación sostenida
Hipertiroidismo. Bloqueadores beta
Migraña o cefalea vascular. Bloqueadores beta o (verapamilo o diltiazem)
Síndrome de Raynaud. Bloqueadores de canales de calcio de acción prolongada o liberación sostenida
Depresión e impotencia sexual. Bloqueadores de canales de calcio de acción de acción prolongada o liberación sostenida
Enfermedad vascular periférica severa. Bloqueadores de canales de calcio. Evitar bloqueadores beta

restablecer el flujo sanguíneo en las áreas isquémicas del corazón, podría convertirse en el tratamiento más seguro y eficaz de la cardiopatía isquémica.

Bibliografía

Abrams, J. (2005): Chronic Stable Angina. *N Engl J Med*; 352 (24): 2524-33.

Anderson, J.L., C.D. Adams, E.M. Animan, C.R. Bridges, R.M. Califa, D.E. Casey Jr, *et al* (2007): ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for CardiovascularAngiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*; 50: e1–157.

Antman, E.M., M. Hand, P.W. Armstrong, E.R. Bates, L.A. Green, L.K. Halasyamani, (2008): 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction*). J Am Coll Cardiol*; 51:210–47.

Arguedas, J.A. (2004): Bloqueadores de los canales de calcio. Actualización en Farmacoterapia. Actualización Médica Periódica.2004.Disponible en http://www.ampmd.com/docs_pdfs/32-02-04-AF-pdf

_____ (2007): Guías basadas en la evidencia para la prevención de la enfermedad cardiovascular en las mujeres: actualización 2007. Disponible en: lhttp://www.ampmd.com/docs_pdfs/ 70-03-07-AM

_____ (2004): Nitratos. Actualización en farmacoterapia. Actualización Médica Periódica. 2004. Disponible en: lhttp://www.ampmd.com/docs_pdfs/34-03-04-AF-pdf

Braunwald, E., E.M. Antman, J.W. Beaslewy *et al* (2002): ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Gudelines (Committee on the Management of patients with Unstable Angina). *Circulation*; 106:1893-1900.

Cáceres Lóriga, F.M. y R.A. Ramírez Hernández (2002): Protocolo de tratamiento de la Cardiopatía Isquémica en atención primaria de salud. *Rev Cubana Farm*; 36(1):69-72.

Chazov, E.I., W.K. Lepakchin, E.A. Zharova *et al* (2005): Trimetazidine in angina combination therapy -the tact study: trimetazidine versus convencional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Therap*; 12:35–42.

Corti R,, M.E. Farkouh y J.J. Badimon (2002): The vulnerable plaque and acute syndromes. *Am J Med*; 113:668-80.

De Backer, G., E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsenk, C. Brotons, R. Cifkova, J. Dallongeville, *et al* (2003): European gudelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*;24:1601-10.

Dueñas Herrera, A. y M. Ramírez Rodríguez (2001): Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Rehabilitación de la Cardiopatía Isquémica. *RESUMED*; 14(4):157-9.

Fox, K., M.A Alonso, D. Ardissino, P. Buszman, P.G. Camiri, F. Crea, *et al* (2006): Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el Manejo de la Angina Estable. *Rev Esp Cardiol*; 59(9):919-70.

Fraker, T.D. Jr. y S.D. Fihn (2007): Witing on behalf of the 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2264 –74. Available at http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/50/23/2264

Franco, M., P. Orduñez, B. Caballero and R.S. Cooper (2008): Obesity reduction and its possible consequences: What can we learn from Cuba's Special Period? *Can. Med. Assoc. J.*, april 8; 178(8): 1032-34.

Franco, M., P. Orduñez, B. Caballero, J.A. Tapia Granados, M. Lazo, J.L. Bernal, et al (2007): Impact of energy intake, physical activity, and population-wide weight loss on cardiovascular disease and diabetes mortality in Cuba, 1980–2005. *Am. J. Epidemiol*; september 19;1-7.

Gibbons, R.J., K. Abrams, J. Daley, P.C. Deedwania, J.S. Douglas, T.B. Ferguson, *et al* (2002): ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Forceon Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf

Goodman and Gilman's (2001): *The pharmacological basis of therapeutics*. 10ª ed. New York: McGraw-Hill.

Grundy, S.M., J.I Cleeman, N.B. Merz, D.B. Hunninghake, *et al* (2004): Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*;110:227-39.

Karen, J., L. McClellan y L. Greg (1999): Trimetazidina. Revisión de su uso en la angina de pecho estable y otros síndromes coronarios. *Drug*; 58(1):143-58.

Katzung, B., K. Chatterjee (2007): Vasodilators & the treatment of angina pectoris En: *Basic & Clinical pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10ma. Edición, Mc Graw Hill-Lange; 184-200.

López-Sendón, J, K. Swedberg, J. McMurray, J. Tamargo, A.P. Maggioni, H. Dargie, *et al* (2004): Expert Consensus Document on b-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J ;25:1341-62.

McKenna, D.J. *et al* (2007): Nicorandil-induced leg ulceration. *Br J Dermatol*; 156: 394-6.

Mosca, L., H. Mochari, A.H. Christian, *et al* (2006): National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. *Circulation*;113:525-34.

National Cholesterol Education Program (2008): Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf Accessed may 20.

Patrono, C., F. Bachmann, C. Baigent, C. Bode, R. De Caterina, B. Charbonnier, *et al* (2004): Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* ; (25):166-81.

Ramírez Rodríguez, M.. y G. Debs Pérez (2001): El problema de la cardiopatía isquémica en Cuba. *RESUMED*; 14(4):160-1.

Skinner, J.S., A. Cooper and G.S. Feder (2007): Secondary prevention for patients after a myocardial infarction: summary of NICE Guidance. *BMJ*; 334:1112-3.

Smith, S.C., Jr., J. Allen, S.N. Blair, R.O. Bonow, L.M. Brass, G.C. Fonarow, et al (2006): HA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronay and other atherosclerotic vascular disease:2006 Update. *Circulation*; 13:2363-72.

Suárez de Lezo, J, C. Herrera, M. Pan, M. Romero, D. Pavlovic, J. Segura, *et al* (2007): Tratamiento regenerativo en pacientes con infarto agudo anterior revascularizado y función ventricular deprimida. *Rev Esp Cardiol*; 60:357-65.

Szwed, H., Z. Sadowski, W. Elikowski, *et al* (2001): Combination treatment in the estable effort angina using terimetazidine and metoprolol. Results of Randomized Double-blind, Multicenter Study (TRIMPOL II). *Eur Heart J*; 22:2267.

Topliss, D., M. Gold, V. Kotsirilos, C. Lander, J. McNeil, P. Pillans *et al* (2008): Nicorandil-associated ulceration. *Aust Adv Drug Reactions Bull*; 27(2);6. Disponible en:http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0804.pdf

Van de Werf, F., D. Ardissinino, A. Betriu, D.V. Cokkinos, E. Falk, A.A. Fox, D. Julia *et al* (2003): Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardilogy. *Eur Heart J*; 24:28-66.

Capítulo 10

Disrritmias cardíacas

Francisco J. Morón Rodríguez

Fármacos antiarrítmicos

Las arritmias cardíacas son el resultado de alteraciones en la formación y la conducción del impulso cardíaco. Pueden ser asintomáticas o expresarse por diversas manifestaciones como palpitaciones, vértigo, angina, disnea, confusión, síncope, IC congestiva y muerte súbita. Son la causa más frecuente de muerte en pacientes que han tenido un infarto del miocardio.

Los fármacos antiarrítmicos son un grupo heterogéneo de sustancias que suprimen y previenen las arritmias cardíacas. Estos continúan siendo el principal método para el control de las arritmias a pesar de disponerse de diversos procedimientos no farmacológicos como maniobras vagales, marcapasos, desfibriladores y técnicas de ablación. El objetivo del tratamiento de las arritmias es obtener el máximo efecto antiarrítmico manteniendo un adecuado nivel de seguridad. Para lograr este propósito, se requiere un conocimiento preciso de la farmacología de los antiarrítmicos especialmente porque muchos de estos agentes tienen un margen estrecho entre el efecto terapéutico y el tóxico. Uno de los inconvenientes de este grupo farmacológico es el potencial proarrítmico, es decir, la capacidad de inducir o empeorar un trastorno del ritmo cardíaco.

En este capítulo se presentan algunos conceptos básicos de electrofisiología cardíaca, los mecanismos de producción de las arritmias, la clasificación de los antiarrítmicos y finalmente se describen los fármacos representativos de cada grupo.

Principios de electrofisiología

Fases del potencial de acción

El potencial de membrana cardíaco está compuesto por 5 fases que resultan del flujo de corrientes iónicas a través de la membrana celular (Fig. 10.1):

1. Fase 0, despolarización rápida: ocurre por un rápido aumento en la corriente hacia adentro de Na^+ (INa) y por la entrada de Ca^{2+} (ICa) a través de los canales lentos de tipo L; estos últimos permanecen activos hasta la fase 2. La velocidad máxima de despolarización en la fase 0 (Vmáx) es un determinante de la velocidad de conducción del potencial de acción propagado de manera que a mayor velocidad de despolarización, mayor rapidez en la propagación del impulso. Los músculos auricular y ventricular y las fibras de Purkinje se denominan tejidos de respuesta rápida, dado que el potencial de acción es mediado predominantemente por las corrientes rápidas del Na^+ y se caracteriza por tener una gran amplitud de la fase 0. Por otra parte, el potencial de acción en los nodos sinusal y atrioventricular (tejidos de respuesta lenta) tiene una Vmáx reducida dado que la despolarización depende de la entrada de Ca^{2+}. Es por ello que los antagonistas del Ca^{2+} generan efectos principalmente en tejidos de respuesta lenta.
2. Fase 1, repolarización inicial: se caracteriza por una repolarización rápida y transitoria que se origina principalmente por la inactivación de la corriente de entrada de Na^+ y la activación de una corriente transitoria de salida de K^+ denominada Ito.
3. Fase 2, meseta: en esta fase se mantienen casi en equilibrio las corrientes despolarizantes y repolarizantes. Aunque intervienen otros movimientos iónicos, la principal corriente despolarizante es causada por la entrada de Ca^{2+} a través de los canales L y la principal influencia repolarizante está dada por la salida de K^+ a través de la corriente rectificadora tardía (IK). Se acepta que esta última consta de dos componentes, uno rápido (IKr) y otro lento (IKs). Las corrientes rectificadoras aumentan con el tiempo, en tanto que las corrientes de Ca^{2+} se inactivan lo que determina el final de la fase de meseta.
4. Fase 3, repolarización terminal: esta etapa ocurre por:
   a) La inactivación de la corriente de Ca^{2+} por un proceso que depende del tiempo, el voltaje y la concentración intracelular de Ca^{2+}.
   b) Por la activación de las corrientes de K^+ repolarizantes que incluye IKr, IKs y además otra corriente rectificadora de K^+ denominada IKl.

Algunos fármacos inhiben las corrientes rectificadoras (por lo general IKr) de manera que prolongan la repolarización (aumentan el intervalo QT en el electrocardiograma) y causan un síndrome de QT largo adquirido con el consiguiente riesgo de originar taquicardias ventriculares polimorfas denominadas torsades de pointes. Entre ellos se incluyen eritromicina, ketoconazol y algunos antiarrítmicos como los pertenecientes a las clases IA y III (ver más adelante).

5. Fase 4, potencial de membrana en reposo y despolarización diastólica: el potencial de membrana en reposo de una célula cardíaca normal del tipo respuesta rápida es de aproximadamente -90 mV (el interior de la célula negativo respecto al espacio extracelular) y se mantiene fundamentalmente, a expensas de la bomba de Na^+-K^+ y de la carga estable de aniones dentro de la célula. Este potencial es cercano al potencial de equilibrio del K^+ porque la membrana en reposo es permeable al K^+ a través de un canal rectificador (corriente IK1) y relativamente impermeable al resto de los iones. El potencial de membrana en reposo no permanece estable en los tejidos automáticos como nodos sinoatrial (SA) y atrioventricular (AV) y sistema de His-Purkinje, dado que estos tejidos tienen la propiedad de generar una despolarización diastólica espontánea. Esto es consecuencia de un flujo de cargas positivas hacia el interior celular que despolariza de forma progresiva el potencial de membrana hasta que alcanza el potencial umbral y se genera un nuevo potencial de acción. Una de las corrientes iónicas identificadas en la despolarización diastólica espontánea de algunos tejidos, son las llamadas corrientes de marcapaso If que permite la entrada de cationes monovalentes, en especial Na^+. En condiciones fisiológicas, la frecuencia de descarga del nodo SA es superior al de otros tejidos automáticos, por lo que se comporta como el marcapaso efectivo que controla el ritmo del corazón.

Una vez que se genera un potencial de acción, existe un período durante el cual la célula cardíaca no es capaz de responder a un segundo estímulo independientemente de su intensidad. Este intervalo se conoce como período refractario absoluto y existe durante las fases 0, 1, 2 y comienzo de la 3 (Fig. 10.2). Antes de recuperar su excitabilidad normal, la célula pasa por una fase en la que es posible inducir respuestas propagadas empleando estímulos superiores a los normales (período refractario relativo). Para describir la acción de los fármacos se emplea con frecuencia el término de período refractario efectivo (PRE) que es el intervalo más breve, al cual un estímulo prematuro da como resultado un potencial de acción propagado y suele estar constituido por el período refractario absoluto, más un breve período en el que los estímulos generan respuestas locales o no propagadas. La suma del PRE y relativo representa el período refractario total. En las fibras de Purkinje son evidentes todas las fases descritas pero existen variaciones en otros tejidos, por ejemplo, en el músculo ventricular el período refractario relativo es muy breve o no existe.

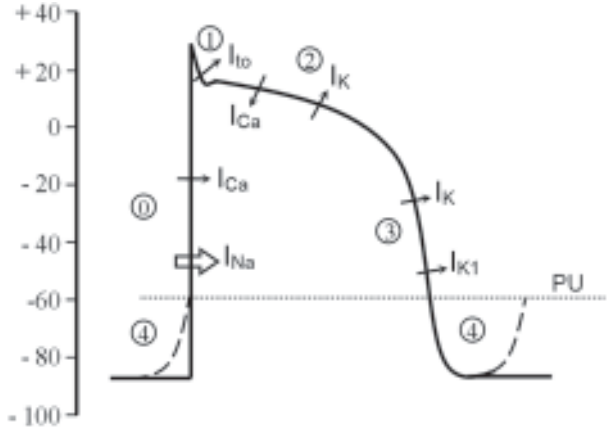


Fig. 10.1. Potencial de acción cardíaco de una fibra de respuesta rápida. Las fases se muestran mediante números encerrados en círculos y las corrientes que contribuyen a cada fase se identifican por flechas cuyo sentido indica si la corriente de iones es de entrada (flechas hacia adentro del área del potencial de acción) o de salida (flechas hacia afuera).

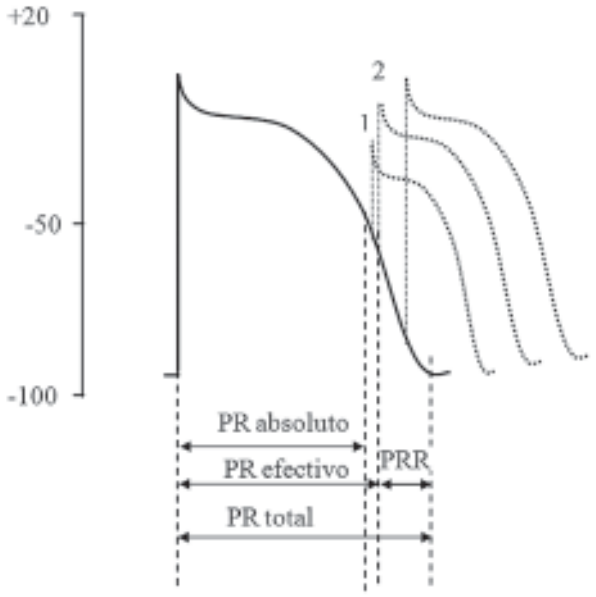


Fig. 10.2. Refractariedad de una fibra de Purkinje. El período refractario efectivo es el mínimo intervalo de tiempo entre dos potenciales de acción propagados.

Propagación del impulso. Electrocardiograma

Los impulsos cardíacos normales se originan en el nodo sinusal y se propagan con rapidez en las aurículas, lo cual produce la sístole auricular. Posteriormente el impulso alcanza el nodo AV donde la propagación se torna muy lenta porque el potencial de acción depende de las corrientes Ca^{2+} (tejido de respuesta lenta). Este retraso fisiológico permite que la contracción auricular impulse sangre hacia los ventrículos, antes de que estos se contraigan y así se optimiza el GC. Luego el impulso se propaga a través del sistema de His-Purkinje hacia los ventrículos.

En el electrocardiograma la onda P se corresponde con la sístole auricular, el intervalo PR refleja el tiempo de conducción por el nodo AV, el complejo QRS, el tiempo de conducción en el ventrículo, y el intervalo QT, la duración de la repolarización ventricular, es decir, la duración del potencial de acción ventricular.

Mecanismos de las arritmias cardíacas. Acción de los antiarrítmicos

Los mecanismos que dan origen a las arritmias pueden ser clasificados en alteraciones del automatismo, alteraciones de la conducción y una combinación de ambos.

Alteraciones del automatismo

Las alteraciones del automatismo se clasifican en:

1. Automatismo normal: el aumento del automatismo normal ocurre en tejidos que muestran despolarización diastólica espontánea como los nodos SA y AV y el sistema de His-Purkinje. El automatismo normal se puede facilitar por diversos factores como estimulación adrenérgica, hipopotasemia, distensión mecánica de las células de músculo cardíaco e isquemia. Los determinantes responsables de la descarga de marcapasos espontáneos son potencial diastólico máximo (PDM), pendiente de fase 4, potencial umbral y duración del potencial de acción (Fig. 10.3). De este modo, los fármacos pueden reducir el automatismo mediante:
   a) Desplazamiento del PDM hacia valores más negativos (adenosina).
   b) Disminución de la pendiente de fase 4 como sucede con los bloqueadores, los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} o con muchos bloqueadores de los canales de Na^{+}.
   c) Desplazamiento del potencial umbral hacia valores menos negativos (bloqueadores de los canales de Ca^{2+} o de Na^{+}).
   d) Incremento de la duración del potencial de acción (bloqueadores de canales de K^{+}).
2. Automatismo anormal: se presenta en cualquier célula cardíaca que se encuentra parcialmente despolarizada por encima de -55 mV. A diferencia de la anterior, se puede presentar en tejidos que carecen normalmente de automatismo. Puede presentarse en caso de intoxicación digitálica, hiperpotasemia, aumento de catecolaminas, isquemia miocárdica y otras miocardiopatías. Los potenciales que se generen dependen de las corrientes de Ca^{2+}, porque a este nivel de potencial los canales de Na^{+} se encuentran inactivados. El automatismo anormal se suprime por diversos antiarrítmicos y son los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} (antiarrítmicos de clase IV) y los bloqueadores (clase II) los que mayor efectividad tienen.

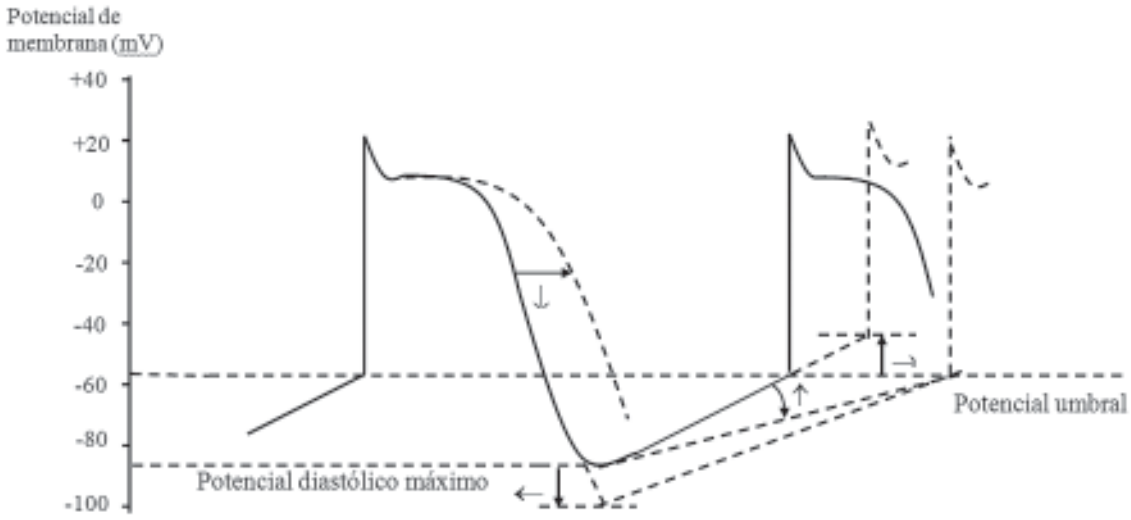


Fig. 10.3. Variables que determinan el automatismo cardíaco.

3. Actividad desencadenada: Se asocia a despolarizaciones que aparecen durante las fases 2 o 3 del potencial de acción (Fig. 10.4), antes que la célula se repolarice (posdespolarización temprana) o durante la fase 4, una vez que la célula se ha repolarizado (posdespolarización tardía). Si estas despolarizaciones alcanzan el potencial umbral pueden generar uno o más potenciales de acción propagados y crear ritmos anormales, que se denominan ritmos desencadenados porque ocurren después de una actividad normal inicial o *desencadenante*.

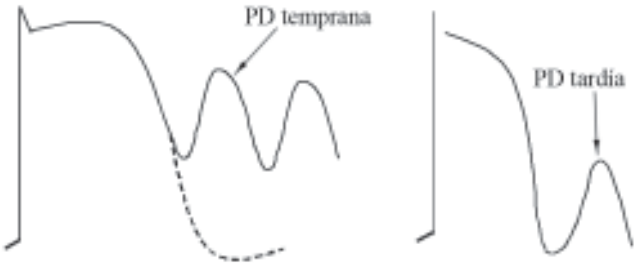


Fig. 10.4. Representación esquemática de posdespolarizaciones. La posdespolarización temprana interrumpe la fase 3 del potencial de acción y la posdespolarizacion tardía ocurre después de completada la repolarización.

Las posdespolarizaciones tempranas aparecen en la bradicardia, hipopotasemia, o cuando se prolonga la duración del potencial de acción como sucede en el síndrome de QT largo, tanto congénito como adquirido que son los responsables de la aparición de taquicardias ventriculares polimorfas. Las posdespolarizaciones tempranas probablemente se deben a la activación de los canales lentos del Ca^{2+} y se suprimen por antiarrítmicos de clase II y IV, acortan la duración del potencial de acción (clase IB), aceleran la FC (isoproterenol o un marcapaso) o administran sales de Mg^{2+}.

Las posdespolarizaciones tardías aparecen cuando aumenta la FC o la concentración de Ca^{2+} intracelular (intoxicación digitálica, catecolaminas, hipercalcemia o isquemia cardíaca). Las posdespolarizaciones tardías probablemente se deben a la activación de una corriente transitoria de entrada de Na (Iti) que es pequeña o no existe en condiciones fisiológicas. Estas posdespolarizaciones se suprimen por antiarrítmicos de clase I, que aumentan el potencial umbral, o por antiarrítmicos de clase II y IV, que reducen la concentración intracelular de Ca^{2+}.

Alteraciones de la conducción. Reentrada

La reentrada es el mecanismo de la mayoría de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. La reentrada anatómica requiere al menos 2 vías de conducción con propiedades electrofisiológicas diferentes: una vía con bloqueo unidireccional en sentido anterógrado y otra vía que debe tener una conducción lenta (Fig. 10.5). El impulso debe bloquearse en sentido anterógrado por una vía y propagarse por la vía alternativa, para alcanzar la zona distal del lugar en que ocurrió el bloqueo, avanzar retrógadamente hacia la zona proximal y reexcitarla si ha recuperado la excitabilidad. La velocidad de conducción alrededor del circuito debe ser lo suficientemente lenta para permitir que cuando el impulso alcance el punto donde se inicio la reentrada, este se haya recuperado, pueda ser reexcitado y se inicie una circulación repetitiva del impulso. Estas condiciones pueden propiciarse en presencia de vías accesorias y cicatrices de necrosis cardíaca. Un ejemplo de reentrada sucede en los pacientes con el síndrome de Wolff-Parkinson-White que poseen una vía accesoria de conexión entre las aurículas y los ventrículos. Las reentradas también pueden ocurrir en ausencia de una vía distintiva, definida desde el punto de vista anatómico (reentrada funcional) y se presenta cuando la repolarización no ocurre de forma homogénea en todas las células lo que permite la recirculación del impulso.

En general, la mayoría de los fármacos que suprimen las reentradas deprimen la conducción o aumentan la refractariedad, convierten un bloqueo unidireccional en bidireccional e impiden así la recirculación del impulso. En la reentrada funcional el objetivo del tratamiento es hacer más homogénea la duración del potencial de acción, por lo que el método preferido es la prolongación de la refractariedad, lo que se puede lograr mediante el bloqueo de los canales de K^+. Los antiarrítmicos de la clase IB también pueden hacer más homogénea la duración del potencial de acción.

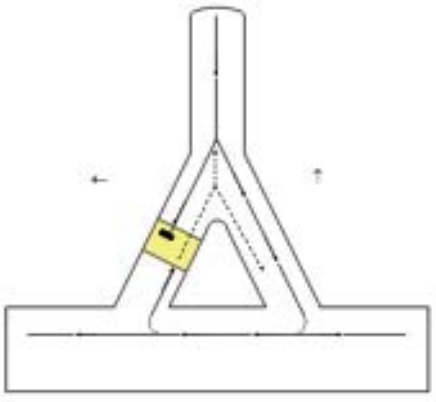


Fig. 10.5. Representación esquemática de la reentrada. El impulso encuentra una vía con bloqueo unidireccionar y solo puede propagarse por la vía alternativa que debe tener una conducción lenta. Cuando el impulso se propaga en sentido retrógrado por la vía 1, encuentra la región proximal al bloqueo recuperada y puede inducir una nueva respuesta.

Consideraciones sobre el mecanismo de acción de los antiarrítmicos. En general y como ya se ha mencionado, estos fármacos interactúan con diferentes sitios celulares como canales o receptores y producen determinados efectos electrofisiológicos, que pueden interferir en la génesis de las arritmias. Hasta ahora se ha considerado el modo por el cual los antiarrítmicos pueden bloquear los mecanismos de arritmogénesis. El mecanismo de acción de cada fármaco se especificará a medida que se describan cada uno de los antiarrítmicos. Aquí se presentan algunos detalles relacionados con el bloqueo de los canales de Na^+, que es el mecanismo de acción de los antiarrítmicos de la clase I.

Los canales de Na^+ pueden estar en tres estados diferentes: reposo (estado cerrado), abierto (estado conductor del canal) que aparece durante la fase 0 del potencial de acción, e inactivo (estado cerrado no disponible para ser activado) que aparece durante las fases 2, 3 y comienzo de la 4. Los antiarrítmicos se unen a los canales abiertos o inactivos, y muestran muy poca afinidad por los canales en estado de reposo. Así, los efectos inhibitorios son superiores cuando aumenta la FC como sucede en las taquiarritmias o cuando la célula se despolariza como en la isquemia, una característica que se ha denominado dependencia del uso.

Otra variable que se debe considerar es la tasa de recuperación luego del bloqueo. Los fármacos de clase IB tienen una tasa de recuperación rápida (<1 s) y solo ocurre bloqueo importante en tejidos impulsados con rapidez o isquémicos. La clase IC tiene una tasa de recuperación lenta (>10 s), por lo que el bloqueo de los canales de Na+ ocurre de manera semejante tanto en la sístole como en la diástole y los efectos se presentan incluso en tejidos normales a frecuencia sinusal. Este grupo genera una marcada depresión de las corrientes de Na^+ y de la conducción intracardíaca. La tasa de recuperación de la clase IA es intermedia.

Clasificación de los antiarrítmicos

La clasificación más aceptada de los fármacos antiarrítmicos se basa en los efectos electrofisiológicos y en el supuesto mecanismo de acción. Esta clasificación, propuesta inicialmente por Vaughan Williams y posteriormente modificada, agrupa los fármacos en 4 clases o grupos (Tabla 10.1). Los antiarrítmicos de clase I inhiben los canales de sodio, por lo que disminuyen la velocidad máxima de ascenso de la fase 0 (Vmáx) y como resultado, reducen el automatismo y hacen lenta la conducción. Los fármacos de este grupo fueron divididos en función de su efecto sobre la duración del potencial de acción: los de la clase IA prolongan la duración del potencial de acción, los de la clase IB lo acortan y los fármacos de la clase IC no tienen una acción significativa. El efecto depresor en la fase 0 es más potente con la clase IC, moderado con la clase IA y débil con los fármacos IB. La clase II inhibe los receptores adrenérgicos ; los fármacos de clase III inhiben los canales de K^+, por lo que prolongan la duración del potencial de acción y la repolarización; y los fármacos de clase IV bloquean los canales del Ca^{2+} tipo L, por lo que los principales efectos ocurren en los nodos SA y AV.

Tabla 10.1. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Clase	Efectos fundamentales	Fármacos
I	Bloquean los canales del Na^+	
IA	Moderada depresión en la fase 0	Quinidina
	Enlentecimiento de la conducción	Procainamida
	Prolongan la duración del potencial de acción	Disopiramida
IB	Poco efecto sobre la fase 0	Lidocaína
	Enlentecimiento ligero de la conducción	Mexiletina
	Acortan la duración del potencial de acción	Fenitoína
IC	Depresión marcada de la fase 0	Propafenona
	Enlentecimiento marcado de la conducción	Flecainida
	Poco efecto sobre la duración del PA	Moricizina
II	Bloquean los receptores-adrenérgicos	Propranolol
		Atenolol
		Metoprolol
		Otros
III	Bloquean los canales de K^+ y prolongan la repolarización	Amiodarona
		Sotalol
		Bretilio
IV	Bloquean los canales de Ca^{2+}	Verapamilo

Diltiazem

Una de las desventajas principales de esta clasificación es que no toma en cuenta que varios fármacos tienen múltiples efectos electrofisiológicos y pueden pertenecer a más de una categoría. Por ejemplo, la amiodarona es un antiarrítmico clase III pero también tiene efectos de clase I, II y IV, y todas las acciones pueden ser importante en la eficacia antiarrítmica. Una clasificación reciente denominada *Gambito siciliano*, agrupa los antiarrítmicos según sus efectos sobre los canales iónicos, receptores y bombas de la membrana celular, así como sus acciones clínicas y electrocardiográficas. La intención de esta clasificación es poder seleccionar el medicamento más efectivo según el mecanismo de la arritmia. Tiene además la ventaja de permitir clasificar fármacos como la adenosina y los digitálicos que no se incluyen en la clasificación de Vaughan Williams. No obstante a las ventajas de esta clasificación, su gran complejidad limita la aplicación en la práctica.

Antiarrítmicos clase IA

Quinidina

La quinidina es un isómero del antipalúdico quinina que se extrae de la corteza de la planta cinchona. Es el fármaco prototipo de la clase IA.

Acciones farmacológicas. La quinidina bloquea los canales de Na^+, por lo que disminuye la fase 0 del potencial de acción (Vmáx), la excitabilidad y la velocidad de conducción. Otra consecuencia directa es una depresión del automatismo al desplazar el potencial umbral hacia valores menos negativos y disminuir la pendiente de la fase 4. Sin embargo, en dosis terapéuticas puede aumentar la frecuencia sinusal y la velocidad de conducción del nodo AV como resultado de 2 acciones adicionales de la quinidina: una acción anticolinérgica y un efecto bloqueador adrenérgico que causa hipotensión y secundariamente estimulación simpática refleja. En pacientes con síndrome del seno enfermo se puede producir una depresión importante del automatismo del nodo sinusal.

La quinidina también ejerce bloqueo de los canales de K^+ y de este modo prolonga la duración del potencial de acción y la repolarización en las fibras auriculares, ventriculares y de Purkinje. En el electrocardiograma, la prolongación del potencial de acción ventricular se refleja en un incremento del intervalo QT; además es característico un ensanchamiento del QRS por la disminución de la conducción ventricular que puede utilizarse para monitorizar la dosificación.

Es eficaz para suprimir las arritmias por reentradas, así como por aumento del automatismo normal especialmente en el sistema de His-Purkinje pero tiene poco efecto sobre el automatismo anormal.

Los efectos hemodinámicos principales resultan del bloqueo de los receptores adrenérgicos que reduce la RVP y causa hipotensión. Este fármaco posee también un efecto inotrópico negativo que es mínimo a concentraciones terapéuticas.

Farmacocinética. Las características farmacocinéticas de los principales antiarrítmicos se resumen en la tabla 10.2. La quinidina se absorbe bien por v.o., alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 90 min con el sulfato y en 3 a 4 h con el gluconato. Se dispone de preparados i.v. que pocas veces se indican y con los cuales debe tenerse la precaución de realizar la administración de forma lenta por el peligro de causar hipotensión.

Aproximadamente 80 % del fármaco se une a proteínas, principalmente a glucoproteína α_1-ácida. La $t_{1/2}$ es de 5 a 8 h, se elimina alrededor de 80 % por hidroxilación hepática y el resto se excreta sin cambios por la orina. La eliminación disminuye en pacientes con IC, hepática o renal y en ancianos, por lo que se requiere reajustar la dosis.

Efectos indeseables. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes suspenden la administración de quinidina a causa de las reacciones adversas. Las manifestaciones cardiovasculares que pueden presentarse son taquicardia ventricular polimorfa (1 a 3 % de los pacientes), hipotensión y trastornos de la conducción que se expresan por bloqueos AV e intraventriculares. Una prolongación del QRS mayor de 50 % es índice de toxicidad miocárdica y la administración debe ser suspendida. También puede producir síncope entre 0,5 y 2 % de los pacientes probablemente causado por los episodios de taquicardia ventricular polimorfa.

Los efectos adversos más frecuentes de la terapéutica oral son los trastornos gastrointestinales que se caracterizan por náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y anorexia. Los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria) tienen una frecuencia de aparición intermedia entre la disopiramida y la procainamida. Las reacciones alérgicas se manifiestan por *rash*, fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica y raramente anafilaxia. El cuadro clásico conocido como cinconismo se observa en la actualidad con menos frecuencia probablemente por el empleo de dosis más bajas y se caracteriza por cefalea, *tinnitus*, vértigos, pérdida de la audición, trastornos visuales, confusión, delirio y psicosis.

Tabla 10.2. Farmacocinética de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Vida media (h)	Vía principal de eliminación	Metabolito activo	Concentración terapéutica plasmática (µg/mL)
Quinidina	75	80	5-8	Hepática: 80 % Renal: 10-20 %	Hidroxiquinidina	2-5
Procainamida	80	20	3-5	Renal: 50-60 % Hepática: 10-30 %	N-acetil procainamida	4-8
Disopiramida	80-90	30-70	7-9	Renal: 50 % Hepática: 30 %	Mono-N-desalquil disopiramida	2-5
Lidocaína	-	70	1-2	Hepática	Monoetilglicilxilidina y glicina xilidina	1-5
Mexiletina	90	70	10	Hepática: 90 % Renal: 10 %	-	0,5-2
Fenitoína	Variable	90	24	Hepática	-	10-20
Propafenona	5-40	97	5-6 *	Hepática	5-OH propafenona	0,4-1
Flecainida	90	40	13-20	Hepática: 70 % Renal: 30 %	-	0,2-1
Propranolol	30	92	2-4	Hepática	4-OH propranolol	0,05-1
Amiodarona	35-65	96	26-107 días	Hepática	Desetilamiodarona	0,5-2
Sotalol	90-100	0	10-15	Renal	-	<5
Verapamilo	20-35	90	3-7	Hepática	Norverapamil	0,1-0,2
Digoxina	Tabletas: 60-80 Cápsulas: >90	25	36-48	Renal	-	0,5-2 ng/mL

* En metabolizadores lentos el $t_{1/2}$ se prolonga hasta 15 o 20 h.

Usos. La quinidina se emplea para el tratamiento y prevención de arritmias supraventriculares y ventriculares, aunque su empleo clínico en esta última ha disminuido debido a la aparición de agentes más eficaces y mejor tolerados. Es eficaz para revertir el *flutter* o fibrilación auriculares a ritmo sinusal, se recomienda para reducir previamente la respuesta ventricular con digoxina, propranolol o verapamilo porque el efecto anticolinérgico de la quinidina incrementa la transmisión AV del impulso y la frecuencia ventricular. En la actualidad se prefiere la cardioversión eléctrica para esta indicación y se administra la quinidina 1 o 2 días antes para prevenir las recidivas. A pesar de que puede emplearse como terapia prolongada, para mantener el ritmo sinusal en estos pacientes y prevenir las recidivas, esta indicación es controvertida, dado que existen resultados que evidencian un aumento de la mortalidad en los tratados con quinidina.

También es una alternativa útil para suprimir la taquicardia supraventricular paroxística que incluye la taquicardia por reentrada del nodo AV y la taquicardia por reentrada AV; las extrasístoles auriculares y ventriculares y la taquicardia ventricular.

La quinidina se puede presentar de diversas formas, entre ellas sulfato, gluconato o poligalacturonato. La dosis del sulfato de quinidina es de 200 a 400 mg cada 6 h y si se requiere se puede comenzar con una dosis de carga de 600 a 1 000 mg. En la tabla 10.3 se presentan las dosis de los antiarrítmicos. Las contraindicaciones son hipersensibilidad a la droga y bloqueo AV avanzado sin marcapaso. Las contraindicaciones relativas son la disfunción sinusal, bloqueos intraventriculares, IC, arritmias con prolongación del intervalo QT, miastenia gravis y embarazo.

Procainamida

La procainamida es un análogo del anestésico local procaína. Las acciones electrofisiológicas que produce son similares a la quinidina pero tiene menos efectos anticolinérgicos y carece de acción bloqueadora adrenérgica. A pesar de esto último, también produce vasodilatación periférica probablemente a causa de bloqueo ganglionar.

Tabla 10.3. Dosis de los fármacos antiarrítmicos en adultos

Fármaco	Dosis oral *	Dosis intravenosa *
Quinidina	200-400 mg/6 h (sulfato)**	-
Procainamida	250-750 mg/3-4 h**	(6-13 mg/kg) 1-4 mg/min
Disopiramida	100-300 mg/6-8 h**	(1-2 mg/kg) 0,4 mg/kg/h
Lidocaína	-	(1-2 mg/kg) 1-4 mg/min
Mexiletina	100-300 mg/8 h**	(250 mg) 0,5-1 mg/min
Fenitoína	100 mg/8 h	100 mg c/5 min hasta 1 g
Flecainida	50-200 mg/12 h	2 mg/kg
Propafenona	150-300 mg/8 h	1-2 mg/kg
Propranolol	10-80 mg/6-8 h**	1-3 mg
Amiodarona	(800-1600 mg/día x 1-3 semanas)	
	100-600 mg/día	5-10 mg/kg***
Sotalol	80-320 mg/12 h	1-2 mg/kg
Verapamilo	80-120 mg/6-8 h **	(5-10 mg en 1-2 min) 0,005 mg/kg/min
Adenosina	-	6-12 mg rápido
Digoxina	(0,5-1 mg) 0,125-0,5 mg/día	0,5-1 mg

* Es frecuente comenzar la administración con una dosis de saturación. En la tabla esa dosis se señala entre paréntesis en algunos fármacos para diferenciarla de la dosis de mantenimiento. La administración i.v. en bolo debe ser de forma lenta, generalmente entre 5 y 10 min.

** Se dispone de preparados de liberación lenta que se administran con menos frecuencia.

***Se inicia con una infusión de 150 mg administrada en 10 min (15 mg/min) seguido de 360 mg en 6 h (1 mg/min) y luego se continua con 0,5 mg/min. Puede administrase una infusión de 150 mg en 10 min en caso de que reaparezca una arritmia.

Farmacocinética. La administración oral de procainamida alcanza una biodisponibilidad aproximadamente de 80 % y la concentración plasmática máxima se obtiene a la hora. También se administra por vía i.v. con la precaución de realizarse de forma lenta porque puede causar hipotensión importante. El 20 % se une a las proteínas plasmáticas. El $t_{1/2}$ es de 3 a 5 h; de 50 a 60 % se excreta por vía renal y de 10 a 30 % por metabolismo hepático. La principal vía para este metabolismo consiste en acetilación mediante N-acetiltransferasa para formar N-acetil procainamida (NAPA), el cual es predominantemente un bloqueador de los canales de K^+ (efecto clase III). Este metabolito se excreta por vía renal y posee un $t_{1/2}$ de 6 a 10 h. La capacidad de acetilar el fármaco está determinada genéticamente y son más frecuentes en los acetiladores lentos la aparición de un síndrome de *lupus* inducido por procainamida. En pacientes con IC o renal y en edades avanzadas se reduce la eliminación del fármaco y se requiere disminuir la dosis.

Efectos indeseables. Las reacciones cardiovasculares son similares a las producidas por quinidina: hipotensión, bloqueo AV y taquicardia ventricular polimorfa. También las reacciones adversas gastrointestinales y anticolinérgicas son similares a las causadas por la quinidina pero menos frecuentes. La aparición de fiebre y agranulocitosis puede ser el resultado de una reacción de hipersensibilidad y se recomienda realizar leucogramas a intervalos regulares.

Una reacción frecuente durante la terapéutica a largo plazo es un síndrome similar al *lupus* eritematoso sistémico que se puede manifestar por eritemas, artralgia, fiebre, pleuropericarditis y hepatomegalia. Los anticuerpos antinucleares aparecen de 60 a 70 % de los pacientes y se asocia a sintomatología de 20 a 30 %, las que son reversibles con la suspensión del fármaco. La presencia aislada de anticuerpos antinucleares no obliga a suspender el tratamiento.

Usos. La procainamida se emplea de manera similar que la quinidina en el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares, pero muestra una mayor eficacia para las arritmias ventriculares. Aunque ambos medicamentos tienen efectos electrofisiológicos similares, un agente puede ser efectivo para arritmias resistentes al otro fármaco. Es el fármaco del grupo IA preferido en situaciones de emergencia porque se tolera mejor que la quinidina y la disopiramida por vía i.v.

La dosis oral de procainamida es de 500 a 1 000 mg de inicio seguido de 250 a 750 mg/3 a 4 h. Uno de los esquemas recomendados por vía i.v. consiste en la inyección de 100 mg cada 5 min a una velocidad no superior a 50 mg/min hasta que se controle la arritmia, se presenten reacciones adversas o se complete el máximo de 1 g. La administración se debe suspender temporalmente si ocurre una disminución de la presión arterial mayor de 15 mm Hg o un ensanchamiento del complejo

QRS mayor de 50 %. Para mantener las concentraciones se administra una infusión continua de 1 a 4 mg/min

Disopiramida

Produce efectos electrofisiológicos similares a la quinidina pero posee efectos anticolinérgicos e inotrópicos negativos superiores y no es un antagonista de los receptores adrenérgicos. Se emplea para el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares con un espectro antiarrítmico similar al de la quinidina y procainamida. También puede ser útil en la prevención del síncope vasovagal lo que se explica por el importante efecto anticolinérgico que causa.

Farmacocinética. Se absorbe bien por v.o. y alcanza el máximo de las concentraciones entre 1 y 2 h. Se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína 1-ácida. La fracción unida a las proteínas plasmáticas es variable (30 a 70 %) y disminuye a medida que aumenta la concentración plasmática del fármaco. Se elimina tanto por metabolismo hepático como por excreción renal con un $t_{1/2}$ de 7 a 9 h. Aproximadamente 30 % se convierte en un metabolito menos activo pero con propiedades anticolinérgicas importantes. La dosis se debe reducir en caso de insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

Efectos indeseables. Puede causar 3 tipos de reacciones adversas: las más frecuentes se deben al efecto anticolinérgico e incluye retención urinaria, constipación, visión borrosa, sequedad bucal y precipitación de un glaucoma; puede producir taquicardia ventricular polimorfa por prolongación del QT; y el efecto inotrópico negativo puede precipitar una IC.

Antiarrítmicos clase IB

Lidocaína

Es un anestésico local que también es útil para el tratamiento de las arritmias ventriculares. Es el prototipo de los agentes antiarrítmicos de la clase IB.

Acciones farmacológicas. Bloquea los canales de Na^+ con una tasa de recuperación muy rápida luego del bloqueo. En condiciones normales causa una mínima depresión de la fase 0 del potencial de acción, del automatismo y de la conducción. No obstante, dada la tasa rápida de recuperación los efectos aumentan en tejidos parcialmente despolarizados y a frecuencias rápidas. Las acciones son en particular mayores en los tejidos isquémicos, los cuales tienen algunas condiciones que causan un mayor bloqueo de los canales de Na^+: aumento de la frecuencia, despolarización parcial, incremento de la concentración extracelular de K^+ y reducción del pH. También deprime la frecuencia sinusal en pacientes con disfunción del nodo sinusal.

La lidocaína acorta la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo en fibras de Purkinje y músculo ventricular. El efecto es superior en los sitios que normalmente tienen un potencial de acción más prolongado (fibras de Purkinje), por lo que se produce una repolarización más homogénea que impide la reentrada del impulso. Este acortamiento es el resultado del bloqueo de algunos canales de Na^+ que se inactivan en etapas tardías durante el potencial de acción.

A diferencia de la lidocaína, otros antiarrítmicos de clase I muestran un efecto contrario sobre el potencial de acción porque tienen acciones adicionales sobre las corrientes de K+. La lidocaína suprime todos los mecanismos de génesis de las arritmias.

Los efectos en el electrocardiograma son mínimos, aunque puede causar acortamiento del QT. Por otra parte, tiene poco efecto sobre la función hemodinámica y es infrecuente que exacerbe una IC a dosis terapéuticas.

Farmacocinética. Se emplea solamente por v.p. porque luego de la administración oral sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso donde se generan concentraciones plasmáticas bajas e impredecibles. Aunque se puede administrar por vía i.m. se prefiere la vía i.v. La concentración inicial de lidocaína disminuye rápido por distribución desde el compartimiento central hacia los tejidos periféricos, por lo que se recomienda comenzar con un régimen de saturación. Alrededor de 70 % del fármaco se une a las proteínas plasmáticas especialmente a glicoproteína 1- ácida, la cual aumenta en la IC y en el infarto del miocardio. De este modo, en el infarto del miocardio pueden reducirse los niveles del fármaco libre y explica que en algunos pacientes se requieran mayores concentraciones de lidocaína para lograr el efecto antiarrítmico. El $t_{1/2}$ de excreción terminal es de 1 a 2 h en sujetos normales.

La lidocaína se elimina principalmente por metabolismo hepático hacia metabolitos menos potentes, glicina xilidina (GX) y monoetil GX (MEGX). El metabolismo depende en gran medida del flujo sanguíneo hepático, por lo que la depuración de lidocaína disminuye en situaciones que implican reducción de dicho flujo como en IC, *shock* y uso de bloqueadores.

La inhibición del metabolismo por cimetidina y las hepatopatías también reducen la depuración. En todas estas situaciones se debe reducir la dosis, preferentemente guiándose por mediciones de las concentraciones plasmáticas, las que deben permanecer dentro del límite terapéutico (1-5 μg/mL).

Efectos indeseables. Las manifestaciones del sistema nervioso son las reacciones adversas más frecuentes de la lidocaína: vértigo, nistagmo, temblor, disartria, parestesia, nerviosismo, alteraciones del conocimiento y convulsión. También puede producir náuseas, vómitos, hipotensión, bloqueo AV, bradicardia y depresión respiratoria.

Usos. Es eficaz para el tratamiento de arritmias ventriculares asociadas al infarto del miocardio, cateterismo cardíaco, cardioversión y cirugía cardíaca. Es el fármaco de elección para el tratamiento de la taquicardia y la fibrilación ventriculares que complican el infarto del miocardio pero actualmente no suele recomendarse su empleo con fines profilácticos. También se indica para el tratamiento de arritmias causadas por la intoxicación digitálica. No es una terapia efectiva para las taquiarritmias supraventriculares.

La lidocaína se administra por vía i.v. comenzando con un bolo de 100 mg (1 a 2 mg/kg) durante 20 o 30 min seguido de una infusión de mantenimiento de 1 a 4 mg/min. Su uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los AL de tipo amida, bradicardia, hipotensión y bloqueo cardíaco avanzado sin marcapaso, epilepsia, y en enfermedades hepáticas graves.

La mexiletina es un análogo de la lidocaína que tienen la ventaja de poderse administrar por v.o. Posee similares acciones electrofisiológicas y se emplea también en las arritmias ventriculares.

Fenitoína

La fenitoína es un fármaco anticonvulsivante que se describe con más detalles en el Capítulo 3. En general, los efectos electrofisiológicos son similares a los producidos por la lidocaína. A ello contribuye además del bloqueo de los canales de Na^+ cardíacos, la depresión de los centros simpáticos del SNC, por lo que puede reducir el aumento de la actividad simpática causado por la intoxicación digitálica. La absorción oral es lenta y variable y existen diferencias en la biodisponibilidad entre los preparados farmacéuticos orales. Se metaboliza extensamente en el hígado por un proceso saturable de manera que un pequeño aumento en la dosis puede causar un incremento importante de las concentraciones plasmáticas.

Las reacciones adversas más frecuentes se relacionan con el SNC (somnolencia, nistagmo, vértigo, ataxia y confusión mental). Se emplea para el tratamiento de las taquiarritmias causadas por la intoxicación digitálica, aunque también ha mostrado efectividad en arritmias ventriculares asociadas a cirugía cardíaca y anestesia general.

Antiarrítmicos clase IC

Propafenona

La propafenona inhibe las corrientes INa y causa una importante depresión de la conducción. También tiene acción bloqueadora e inhibidora de los canales de K^+ y $Ca2^+$.

Acciones farmacológicas. Inhibe los canales de Na^+ con una tasa de recuperación lenta luego del bloqueo. El fármaco deprime la fase 0 del potencial de acción, la excitabilidad y causa una disminución marcada de la conducción en todas las fibras cardíacas, lo que se refleja en la prolongación del PR y el QRS. Disminuye la frecuencia sinusal y suprime el automatismo anormal y la actividad desencadenada.

Es un débil bloqueador de las corrientes IKr y prolonga un tanto la duración del potencial de acción y la refractariedad en las aurículas, el nodo AV, las vías accesorias y en menor grado, en los ventrículos. La mínima prolongación de la duración del potencial de acción en los ventrículos contrasta con el acortamiento de esta variable en las fibras de Purkinje lo que, y en dependencia de las circunstancias, puede facilitar o reducir la heterogeneidad eléctrica y crear o suprimir arritmias por reentrada.

En dosis altas muestra un efecto inotrópico negativo que puede conducir a una IC en los pacientes con disfunción ventricular.

Farmacocinética. Se absorbe bien pero dado a un importante efecto de primer paso tiene una biodisponibilidad baja y dependiente de la dosis (5 a 40 %). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2 a 3 h. El 97 % de la droga se une a la glucoproteína 1-ácida.

Se metaboliza ampliamente en el hígado a través de las enzimas del citocromo P450 por un proceso saturable. El principal metabolito, la 5-hidroxipropafenona es equipotente a la propafenona para inhibir los canales de Na^+ pero es menos activa para bloquear los receptores adrenérgicos. Este metabolito se obtiene por acción de la citocromo P450 2D6 cuya distribución genética influye en la capacidad de biotransformación. Alrededor de 93 % de los individuos son metabolizadores rápidos y muestran un t 1/2 de 5 a 6 h, concentraciones plasmáticas bajas del fármaco original y altas de los metabolitos. Los metabolizadores lentos muestran un $t_{1/2}$ de 15 a 20 h y dadas las mayores concentraciones de propafenona tienen una mayor tendencia a desarrollar bloqueo.

Efectos indeseables. Las reacciones adversas no cardíacas ocurren en aproximadamente en 15 % de los pacientes y pueden presentarse como síntomas neurológicos (vértigo, visión borrosa, cefalea y parestesias) y gastrointestinales (alteraciones del gusto, náuseas, anorexia y constipación). Las manifestaciones cardiovasculares aparecen entre 10 y 15 % de los casos e incluyen bloqueos AV e intraventriculares, bradicardia, empeoramiento de una IC y taquiarritmias ventriculares. La tendencia proarrítmica de los fármacos de clase IC es superior al de otros agentes y con la propafenona ocurre aproximadamente en 5 % de los casos. También puede presentarse broncospasmo en sujetos predispuestos, lo cual se relaciona con la actividad de bloqueo adrenérgico.

Usos. Es eficaz para la profilaxis y el tratamiento de una amplia variedad de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Es una indicación efectiva para el *flutter* y la fibrilación auriculares, taquicardia auricular, taquicardia por reentrada del nodo AV, arritmias asociadas al síndrome de Wolff-Parkinson-White y extrasístoles ventriculares. Es efectiva para suprimir las taquicardias ventriculares pero debido al riesgo/beneficio potencialmente desfavorable, se recomienda reservar su uso para aquellas taquicardias sostenidas de alto riesgo que aparecen en pacientes sin cardiopatía estructural.

Se contraindica en IC, *shock* cardiogénico, disfunción del nodo sinusal, bloqueo AV o intraventriculares sin marcapaso, bradicardia, hipotensión importante y en pacientes con antecedente de hipersensibilidad al fármaco. Además, como tiene acción bloqueadora no se debe emplear en asmáticos sobre todo si son metabolizadores lentos.

Flecainida

La flecainida tiene acciones electrofisiológicas similares a la propafenona aunque no posee efecto bloqueador . El efecto inotrópico es moderado y puede deprimir la función ventricular especialmente si está comprometida. De manera semejante a la propafenona, se aplica en una amplia variedad de arritmias tanto supraventriculares como ventriculares.

Se absorbe bien y tiene un $t_{1/2}$ prolongado que permite la administración 2 veces al día. Una parte del fármaco es metabolizado por la citocromo P450 2D6 en el hígado hacia metabolitos inactivos y el resto se excreta en la orina sin modificarse. La excreción renal es suficiente para evitar la acumulación del medicamento, por lo que la farmacocinética no se afecta en caso de deficiencia enzimática y función renal normal. Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Puede causar efectos adversos cardiovasculares, digestivos y neurológicos similares a la propafenona. Las reacciones adversas más importantes se relacionan con el efecto proarrítmico de manera que puede causar una nueva arritmia o agravar una existente. Esta acción arritmogénica de la flecainida es superior que con la propafenona (5 a 30 %).

Antiarrítmicos clase II: bloqueadores de los receptores adrenérgicos

Las propiedades farmacológicas de estos medicamentos se analizan en este capítulo, en los temas "Hipertensión" y "Cardiopatía isquémica". Aquí se describen las características relacionadas con su uso en las arritmias.

Los bloqueadores ejercen las acciones electrofisiológicas a través de la inhibición competitiva de los receptores adrenérgicos. Por tal motivo, son especialmente útiles para suprimir las arritmias causadas por aumento de las catecolaminas. También pueden deprimir las corrientes de Na^+ y disminuir la respuesta de la membrana de manera similar a los agentes de clase I (*acción de tipo quinidina* o a*ctividad estabilizadora de la membrana*), lo cual probablemente no contribuye a su efecto antiarrítmico en las dosis terapéuticas porque aparece a concentraciones muy superiores a las requeridas para causar bloqueo. Los antagonistas adrenérgicos reducen el ritmo sinusal, el ritmo espontáneo de despolarización de los marcapasos ectópicos y la velocidad de conducción en las aurículas. A nivel del nodo AV aumentan el período refractario y hacen lenta la conducción (prolongan el intervalo PR).

Usos. Las principales indicaciones como antiarrítmicos son taquiarritmias asociadas a tirotoxicosis, feocromocitoma, anestesia con halotano, emociones y ejercicio. Estas situaciones tienen en común un aumento de la actividad adrenérgica; taquiarritmias supraventriculares: paroxística, *flutter* y fibrilación auriculares. Su utilidad en el *flutter* y la fibrilación es sobre todo para reducir frecuencia ventricular, ya que no suelen restablecer el ritmo sinusal aunque a veces lo logran especialmente si el cuadro es de reciente comienzo; taquiarritmias que se presentan en la intoxicación digitálica; arritmias ventriculares asociadas a síndrome de intervalo QT largo, prolapso de la válvula mitral y miocardiopatía hipertrófica, y en arritmias ventriculares asociadas a la cardiopatía isquémica.

El efecto antiarrítmico es uno de los tantos efectos beneficiosos identificados que explican la capacidad que poseen de reducir la mortalidad después de un infarto del miocardio (propranolol, timolol, metoprolol, atenolol).

Antiarrítmicos clase III: bloquedores de los canales de potasio

Amiodarona

La amiodarona es un benzofurano yodado originalmente clasificado como antiarrítmico de clase III (bloquea IK), pero luego se le reconoció efectos de clase I (bloquea INa), clase II (bloqueo adrenérgico) y clase IV (bloquea ICa).

Acciones farmacológicas. La amiodarona es el fármaco prototipo de los antiarrítmicos de clase III de manera que su acción más prominente es el bloqueo de los canales de K^+, lo cual prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario. La prolongación de la refractariedad es más marcada en sitios donde normalmente es más corta como en el músculo ventricular, por lo que tiende a homogenizar la refractariedad y dificultar la aparición de arritmias por reentrada.

Además genera inhibición de los canales de Na^+ y de Ca^{2+}, así como bloqueo no competitivo de los receptores adrenérgicos α y β. Disminuye la velocidad de conducción sobre todo a frecuencias rápidas, lo cual está asociado a la inhibición de los canales de Na+ inactivos con una tasa de recuperación del bloqueo relativamente rápida. Disminuye la frecuencia sinusal y suprime el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tardíos, lo que se puede explicar por la acción bloqueadora de los canales del Ca^{2+} y de los receptores adrenérgicos .

Durante el tratamiento, en el electrocardiograma se presenta prolongación del PR, QRS y QT, y bradicardia sinusal. Los efectos hemodinámicos incluyen vasodilatación coronaria y periférica que es secundaria al bloqueo de los receptores adrenérgico y de las corrientes de Ca^{2+}. Tiene un ligero efecto inotrópico negativo pero raramente causa deterioro hemodinámico evidente.

La amiodarona tiene un alto contenido de yodo que inhibe la conversión de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) lo cual puede contribuir a algunas de sus acciones electrofisiológicas y a los efectos adversos tiroideos.

Farmacocinética. La absorción oral de la amiodarona es lenta, variable e incompleta (biodisponibilidad de 35 a 65 %) y alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas entre 3 y 7 h. El fármaco es muy liposoluble y se concentra en hígado, pulmón, tejido graso, miocardio y músculo esquelético. El inicio de la acción por la vía i.v. es de 1 a 2 h pero por v.o. es de 1 a 3 semanas, por lo que es recomendable emplear una dosis de saturación. Se encuentra sumamente unida a las proteínas plasmáticas (96 %). El $t_{1/2}$ de eliminación durante el tratamiento a largo plazo es prolongada (26 a 107 días con una media de 53 días) lo que explica la lentitud para la desaparición de las acciones y de los efectos adversos. Se metaboliza extensamente en el hígado hacia N-desetilamiodarona, un metabolito con efectos farmacológicos similares a los del fármaco original. Está transformación se atribuye a la acción de las enzimas del citocromo P450, específicamente CYP3A4.

Efectos indeseables. Las reacciones adversas de la amiodarona son frecuentes y luego de la suspensión del tratamiento pueden requerir semanas o meses para desaparecer a causa del $t_{1/2}$ prolongada del medicamento. El efecto no cardiovascular más grave es la fibrosis pulmonar que se presenta en 6 a 8 % de los pacientes. A nivel gastrointestinal puede presentarse náuseas, anorexia y elevación de las enzimas hepáticas. Otras manifestaciones incluyen trastornos neurológicos (neuropatía, mareos, temblores, ataxia, debilidad), tiroideos (hipotiroidismo o hipertiroidismo), cutáneos (eritemas, fotosensibilidad, coloración gris-azulada) y microdepósitos corneales que se presentan en casi la totalidad de los pacientes.

Los efectos cardiovasculares incluyen bradicardia, bloqueo AV, y empeoramiento de taquiarritmias ventriculares y de una IC congestiva (1 a 2 %). Aunque causa prolongación del intervalo QT es infrecuente la taquicardia ventricular polimorfa y la mayoría de las veces la aparición de estas arritmias se ha debido a la asociación con otros fármacos que favorecen la prolongación del QT.

Usos. Se indica en un amplio espectro de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares como *flutter* y fibrilación auriculares, taquicardia supraventricular paroxística incluyendo la asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En comparación con los fármacos de clase IC que poseen un inicio de acción más rápido, la amiodarona posee una eficacia similar a las 24 h para revertir una fibrilación auricular reciente. Puede ser superior a los agentes de clase I para mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular recurrente. Es uno de los fármacos preferidos cuando está comprometida la

función ventricular y se ha demostrado que aumenta la supervivencia en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía dilatada no isquémica y en los que han sufrido un infarto del miocardio o paro cardíaco previo.

Se contraindica en el *shock* cardiogénico, disfunción marcada del nodo sinusal, bloqueo AV sin marcapaso y en la hipersensibilidad al fármaco.

Sotalol

El sotalol es un bloqueador adrenérgico no selectivo que también bloquea las corrientes IKr, por lo que prolonga el potencial de acción y el período refractario efectivo en todos los tejidos cardíacos. Los efectos electrofisiológicos principales son: disminución de la frecuencia sinusal y de la velocidad de conducción del nodo AV y prolongación de la refractariedad auricular del nodo AV (prolonga el intervalo PR), ventricular (prolonga el intervalo QT) y de las vías accesorias. Es un fármaco efectivo en las arritmias supraventriculares y ventriculares.

Se absorbe bien por v.o., no se une a las proteínas plasmáticas y la eliminación es predominantemente renal con un $t_{1/2}$ de aproximadamente de 12 h. La reacción adversa más importante es el efecto proarrítmico (4 %) incluyendo taquicardia ventricular polimorfa. Otras manifestaciones suelen estar relacionadas con la acción bloqueadora (bradicardia, fatiga, cefalea, exacerbación de un cuadro asmático, etc.).

Antiarrítmicos clase IV: bloqueadores de los canales de calcio

Los anticálcicos se describen en este texto, en los capítulos 7 y 9. El verapamilo es el prototipo de los anticálcicos con propiedades antiarrítmicas. El diltiazem tienen acciones electrofisiológicas similares que permiten también su utilización en el tratamiento de las arritmias.

Estos fármacos bloquean los canales del Ca^{2+} tipo L, de manera que los efectos son evidentes en tejidos que poseen potenciales dependientes de Ca^{2+}: el nodo sinusal donde deprimen la frecuencia y el nodo AV donde prolongan el período refractario y tornan lenta la conducción (prolongan el intervalo PR). También suprimen el automatismo anormal y la actividad desencadenada. La disminución de la frecuencia sinusal es contrarrestada en parte por el aumento reflejo del tono simpático secundario a la vasodilatación. Los efectos hemodinámicos consisten en una acción inotrópica negativa que puede empeorar una IC y además una acción vasodilatadora que causa reducción de la presión arterial.

Usos. El verapamilo es uno de los fármacos preferidos para el tratamiento de la taquicardia supraventricular paroxística causada por reentradas que involucran el nodo AV. La adenosina es otro antiarrítmico que tiene una eficacia similar para esta indicación, pero que por su acción rápida, selectiva y de corta duración, se considera de primera elección. También se emplea para la taquicardia auricular multifocal y para controlar la frecuencia ventricular durante el *flutter* o fibrilación auriculares. Aunque son poco efectivos para revertir a ritmo sinusal el flúter o la fibrilación auriculares, pueden convertir algunos episodios especialmente si son de reciente comienzo. El verapamilo i.v. se contraindica en pacientes con fibrilación auricular asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White porque puede acelerar la respuesta ventricular. Por otra parte, es poco eficaz en arritmias ventriculares aunque puede suprimir algunas formas específicas como la taquicardia ventricular septal izquierda y las arritmias asociadas a espasmo de la arteria coronaria.

Otros agentes antiarrítmicos

Adenosina

Acciones farmacológicas. La adenosina es un nucleósido endógeno que al interactuar con los receptores A1 activa los canales de K+ sensibles a acetilcolina e inhibe la adenilatociclasa estimulada por catecolaminas. El aumento de la salida del K+ en aurícula y nodos SA y AV conduce a un acortamiento de la duración del potencial de acción, hiperpolarización del potencial de membrana y disminución del automatismo normal. La inhibición de la adenilatociclasa disminuye el AMPc y así reduce la entrada de Ca2+ estimulada por AMPc. Esto último, deprime la frecuencia sinusal y causa disminución de la velocidad de conducción y prolongación del período refractario del nodo AV. La disminución de la frecuencia sinusal es seguida de un aumento reflejo de la descarga sinusal.

Farmacocinética. La adenosina tiene un $t_{1/2}$ muy corto (1 a 6 s) y se elimina mediante captación celular y el metabolismo subsecuente por la adenosina desaminasa. Es por ello que se administra de forma rápida por vía i.v.

El dipiridamol al bloquear la recaptación de adenosina disminuye el aclaramiento y potencia sus efectos. Las metilxantinas (teofilina y cafeína) son antagonistas competitivos de los receptores de adenosina de modo que se requieren dosis superiores para lograr el efecto antiarrítmico.

Efectos indeseables. Las reacciones adversas son de corta duración y se presentan en 40 % de los casos. Las principales resultan de su efecto vasodilatador e incluyen rubor, disnea y dolor torácico. Puede ocurrir bradicardia sinusal, bloqueo AV, broncospasmo y en ocasiones fibrilación auricular causada probablemente por el acortamiento del potencial de acción.

Usos. Es el fármaco de primera elección para las taquicardias supraventriculares por reentrada que involucran el nodo AV. Se contraindica en caso de bloqueo AV avanzado sin marcapaso, disfunción del nodo sinusal, asma y en la hipersensibilidad al fármaco.

Glucósidos digitálicos

Los glucósidos digitálicos inhiben la ATPasa Na^+-K^+ y tienen efectos inotrópicos positivos que justifican el empleo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (capítulo 8). El uso como antiarrítmicos ha decrecido porque se dispone de otros fármacos eficaces y con un margen superior entre las concentraciones tóxica y terapéutica.

Los efectos electrofisiológicos de la digoxina resultan principalmente del incremento del tono vagal. Las acciones incluyen reducción de la frecuencia sinusal, acortamiento de la refractariedad auricular y prolongación de la refractariedad del nodo AV. Esto último explica la utilidad en la terminación de las arritmias por reentrada que involucran el nodo AV y en el control de la frecuencia ventricular durante el *flutter* o la fibrilación auriculares. Como tiene efecto inotrópico positivo, se considera de elección en pacientes con fibrilación auricular y función ventricular deprimida. Una de las contraindicaciones para el uso en el *flutter* o fibrilación auriculares es el síndrome de Wolff-Parkinson-White, porque puede acortar el período refractario de la vía accesoria y aumentar de forma peligrosa la frecuencia ventricular. La digoxina tiene un ligero efecto antiadrenérgico en bajas dosis pero puede aumentar el tono simpático a concentraciones altas, lo cual contribuye a la aparición de las arritmias asociadas a la intoxicación digitálica.

Las reacciones adversas incluyen trastornos extracardíacos (fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, cefaleas, alteraciones visuales, etc.) y arritmias cardíacas como bradicardia, extrasístoles ventriculares, bloqueo AV, taquicardia nodal, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. Los antiarrítmicos utilizados con más frecuencia para el tratamiento de las taquiarritmias causadas por la intoxicación digitálica son la lidocaína y la fenitoína.

Bibliografía

Applegate, T.E. (2000): "Atrial arrhythmias". Prim Care;27(3):677-708.

Chaudhry, G.M. y C.I. Haffajee (2000): "Antiarrhythmic agents and proarrhythmia". Crit Care Med ;28(10 Suppl):N158-64.

Chevalier, P., A. Durand-Dubief, H. Burri, M. Cucherat, G. Kirkorian y P. Touboul (2003): "Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis". J Am Coll Cardiol;41(2):255-62.

Flinders, D.C. (2000): "Ventricular arrhythmias". Prim Care ;27(3):709-24.

Khairy, P. y S. Nattel (2002): "New insights into the mechanisms and management of atrial fibrillation". CMAJ;167(9):1012-20.

Kowey, P.R., R.A. Marinchak, S.J. Rials y D.B. Bharucha (2000): "Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs". Am Heart J;140(1):12-20.

Marcelo, E. (2000): Bases fisiopatológicas de las arritmias cardíacas. En Bertolasi, C.A., C. Barrero, G. Gimeno, G. Liniado y V. Mauro V, eds. Cardiología. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, pp. 135-90.

Miller, J.M. y D.P. Zipes (2001): "Management of the patient with cardíac arrhythmias". En Braunwald, E., D.P. Zipes, P. Libby, eds. Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders, Philadelphia, 6th. ed., pp. 700-67.

Naccarelli, G.V., D.L.Wolbrette y J.C. Luck (2001): "Proarrhythmia". Med Clin North Am;85(2):503-26.

Roden, D.M. (2004): "Drug-induced prolongation of the QT interval". N Engl J Med;350(10):1013-22.

Rubart, M. y D.P. Zipes (2001): "Genesis of cardíac arrhythmias: electrophysiological considerations". En Braunwald, E., D.P. Zipes, P. Libby, eds. Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders, Philadelphia, 6th. ed., pp. 659-99.

Singh, S.N. y J. Patrick (2004): "Antiarrhythmic drugs". Curr Treat Options Cardiovasc Med;6(5):357-64.

Slovis, C.M., P.J. Kudenchuk, M.A. Wayne, R. Aghababian y E.J. Rivera-Rivera (2003): "Prehospital management of acute tachyarrhythmias". Prehosp Emerg Care;7(1):2-12.

Tamargo. J. y C. Valenzuela (1997): "Fármacos antiarrítmicos". En Flórez J, J.A. Armijo y A. Mediavilla eds. Farmacología humana. Masson, Barcelona, 3ra. ed., pp. 649-69.

Tresch, D.D. (2001): "Evaluation and management of cardíac arrhythmias in the elderly". Med Clin North Am;85(2):527-50,

Vardas, P., G.E. Kochiadokis, N.E. Igoumentis, A.M. Tsatsakis, E.N. Simantirakis y G.I. Chlouverakis (2000): "Amiodarone as a first choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study". Chest; 117(6):1538-5.

Capítulo 11

Trastornos de la coagulación

Lourdes Ramos Pérez

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares isquémicas constituyen la principal causa de muerte en naciones industrializadas y una de las más importantes en países en vías de desarrollo. Tales entidades son producidas por la ruptura de placas ateromatosas inestables en la circulación coronaria, cerebral o periférica que originan diversas complicaciones como angina inestable, infarto agudo de miocardio o eventos cerebrovasculares oclusivos, entre otros. De igual manera, entre los sobrevivientes las secuelas con frecuencia son devastadoras, ya que afectan su nivel de funcionamiento social, laboral y personal. Esto supone gastos directos enormes para los sistemas de salud, sumado a los costos indirectos representados por disminución de la productividad del sujeto y las personas que deben dedicarse a su cuidado.

Solo en EE.UU. 1,5 millones de personas sufre cada año un infarto agudo de miocardio (con una mortalidad superior a 30 %) y en el mismo período son registrados 400 000 casos de infarto cerebral, fallecen cada año alrededor de 50 000 a 60 000 pacientes por embolias pulmonares y se tratan muchos más casos, en Europa, las trombosis venosas profundas presentan una incidencia de 160 000 casos al año y los tromboembolismos pulmonares 60 000 casos al año.

En Cuba, la principal causa de mortalidad la ocupan las enfermedades cardiovasculares con 20 727 defunciones en el año 2001 para una tasa de 186,4 por cada 100 000 habitantes y las muertes de causa cerebrovascular ocupan la tercera causa de muerte con 8 067 defunciones para una tasa de 71,8 por cada 100 000 habitantes.

Los trastornos de la hemostasis pueden provocar trombosis y hemorragias, las que son resultado de una estimulación o un deterioro en la misma. Este capítulo se refiere a los fármacos utilizados para tratar las trombosis y detener las hemorragias, pero para comprender a cabalidad el mecanismo de acción de tales agentes, es necesario revisar primero los fenómenos hemostáticos normales.

Trombogénesis

La hemostasis puede ser considerada como el proceso por medio del cual se detiene la pérdida sanguínea, a partir de una estructura vascular lesionada. De todos los pasos implicados en la formación de coágulos la función de las plaquetas es esencial, al adherirse a las regiones subendoteliales de los vasos lesionados y formar un tapón hemostático primario.

Asimismo, las plaquetas estimulan localmente la activación de los factores de la coagulación y producen un coágulo de fibrina que refuerza el agregado plaquetario previamente formado. Por último, a medida que se produce curación de la herida original, tanto el tapón primario como el trombo de fibrina son degradados, se restaura la integridad y permeabilidad vasculares (Fig. 11.1).

De acuerdo con los conocimientos actuales, la lesión endotelial, cualquiera que sea su causa (trauma directo, inflamación, infección, etc.), es uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes en la activación de la cascada de la coagulación.

En las arterias de alta presión inicialmente se forma un trombo blanco, mediante la adherencia de plaquetas circulantes a la pared arterial dañada. Estas plaquetas adheridas liberan difosfato de adenosina (ADP) un producto inductor de la agregación plaquetaria. El creciente número de trombos producto de la agregación plaquetaria reduce el flujo arterial, el estasis localizado, activa la formación de fibrina y genera un trombo rojo alrededor del trombo blanco y como consecuencia, la obstrucción total de la arteria (Fig. 11.2).

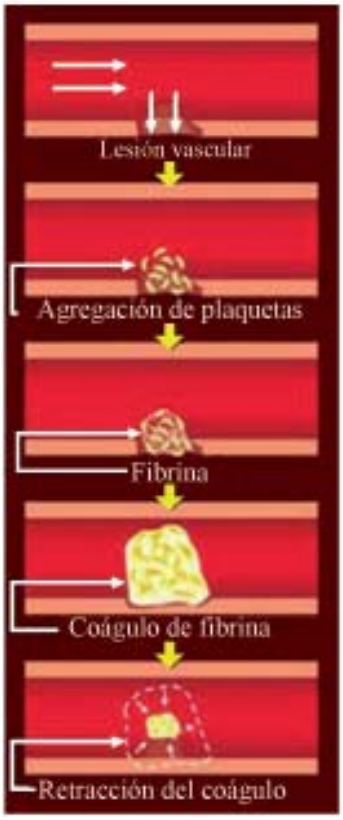


Fig. 11.1. Procesos básicos implicados en la hemostasis normal. La actividad de las plaquetas es esencial para la formación de trombos y coágulos de fibrina.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

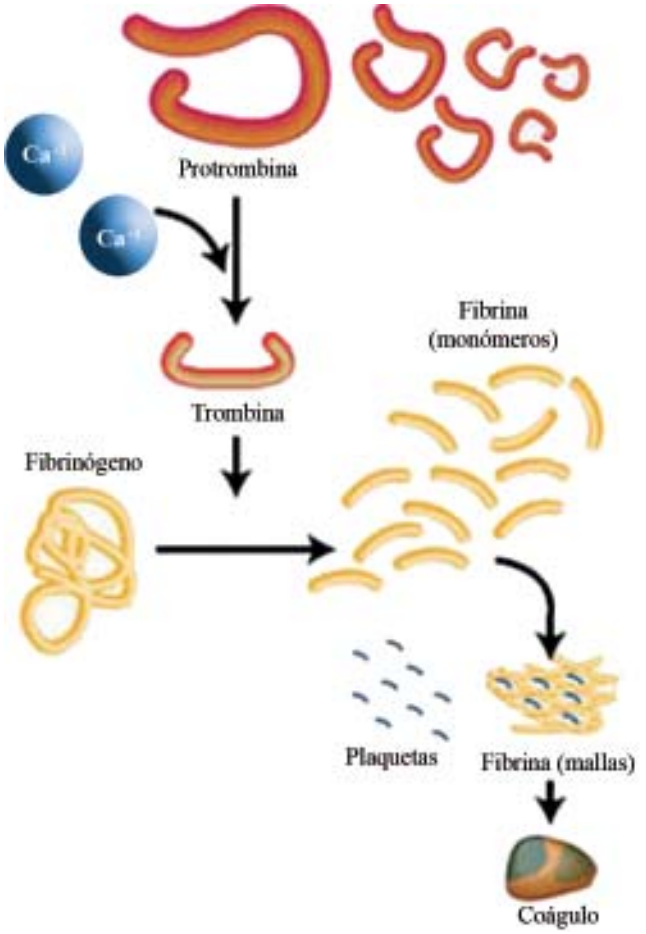


Fig. 11.2. Esquema de la secuencia de eventos que permite la formación de polímeros de fibrina.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

En las venas de baja presión se forma un trombo rojo, al principio por la adherencia de plaquetas (como en las arterias) pero es seguido de inmediato por los procesos de la hemostasis, por lo que a partir del trombo se forma una larga fibra que consiste en una red de fibrina donde los eritrocitos quedan atrapados. Estas fibras se desprenden fácilmente y viajan como émbolos a las arterias pulmonares. A pesar de que los trombos son mixtos, los nidos de plaquetas dominan las trombosis arteriales y las fibras de fibrina los trombos venosos. Los trombos arteriales causan enfermedades graves al producir isquemia oclusiva local, ya sea en la circulación cerebral que se presenta como un accidente cerebrovascular o a nivel de las extremidades, donde se produce gangrena, mientras que los trombos venosos se deben a la embolización distante, afectan la circulación pulmonar y provocan tromboembolismo pulmonar.

Fisiología de la plaqueta normal. Hemostasia primaria

Después del daño vascular, las plaquetas rápidamente se unen al tejido subendotelial expuesto, esto está mediado por la unión del ligando por excelencia, el factor de Von Willebrand una proteína del plasma y del subendotelio a un receptor de la membrana de la plaqueta denominado glicoproteína Ib o integrina aVß3. La interacción de otras glicoproteínas subendoteliales como el colágeno y la fibronectina con sus receptores contribuyen también con la adhesión plaquetaria. Junto con la adhesión, agentes agonistas como el colágeno, ADP, o trombina interactúan con receptores específicos en la superficie de la plaqueta y se inicia un proceso de *activación* esto lleva a una transformación en las plaquetas que de esféricas y discoides pasan a ser irregulares y con pseudópodos, hay secreción de contenido glandular (ADP, calcio, fibrinógeno y serotonina) y la formación de un receptor funcional para el fibrinógeno (glicoproteína IIb/IIIa), por lo que se une cada molécula de fibrinógeno con 2 plaquetas, uniéndose además una plaqueta a otra debido al fenómeno de la agregación plaquetaria.

El ADP secretado estimula la acumulación de más plaquetas en el sitio del daño. Como resultado de la activación, reclutamiento y agregación se forma un tapón plaquetario que se adhiere al sitio lesionado (Fig. 11.3).

La plaqueta también proporciona una superficie rica en fosfolípidos, necesarios para llevar a cabo varios pasos de la cascada de la coagulación, con formación de trombina, proteína encargada de transformar el fibrinógeno en fibrina. La trombina, por su parte, es el principal activador de las plaquetas y también estimula la expresión de glicoproteína IIb/IIIa. De esa manera se demuestra cómo la coagulación y la agregación plaquetaria son fenómenos interdependientes.

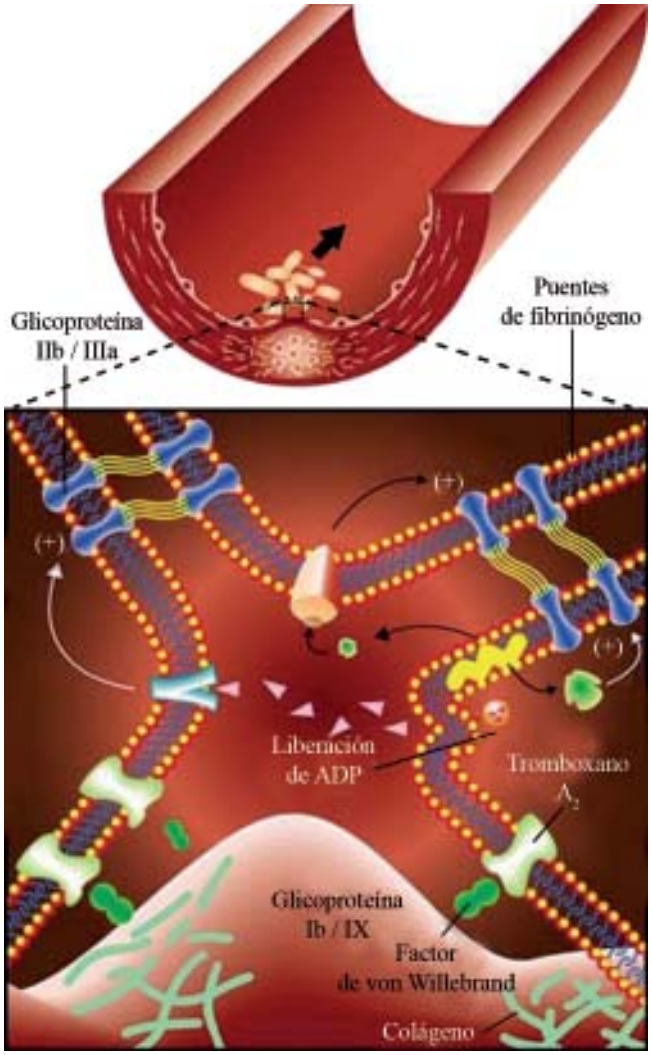


Fig. 11.3. Las plaquetas son activadas al entrar en contacto con el colágeno presente en la matriz subendotelial. A continuación ocurren procesos de degranulación que permiten reclutar mayor número de células, junto con fenómenos de agregación mediados por glicoproteína IIb/IIIa.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

Con la finalidad de controlar la adhesión y agregación plaquetaria, el endotelio intacto produce PgI_2 y óxido nítrico. Además, los glicosaminoglicanos presentes en la membrana de las células endoteliales están cargados negativamente y repelen las plaquetas que también poseen cargas negativas. De esa manera, estos fenómenos quedan limitados de manera exclusiva al sitio de la lesión.

En medio de estos eventos, por el aumento de ADP, se produce la activación de la fosfolipasa A_2, la que estimula a los fosfolípidos de la membrana a liberar ácido araquidónico (Fig. 11.4), el cual es convertido por la acción de la enzima ciclooxigenasa (COX) en endoperóxidos cíclicos, prostaglandinas H_2 y G_2, posteriormente la tromboxan sintetasa transforma esos endoperóxidos en un metabolito prostanoide de las plaquetas, el tromboxan A_2 (TxA_2) este es un potente vasoconstrictor, agonista plaquetario y es necesario para la reacción de liberación de las plaquetas. En la célula del endotelio se forma PgI_2 por la acción de la prostaciclín sintetasa, que tiene un efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador.

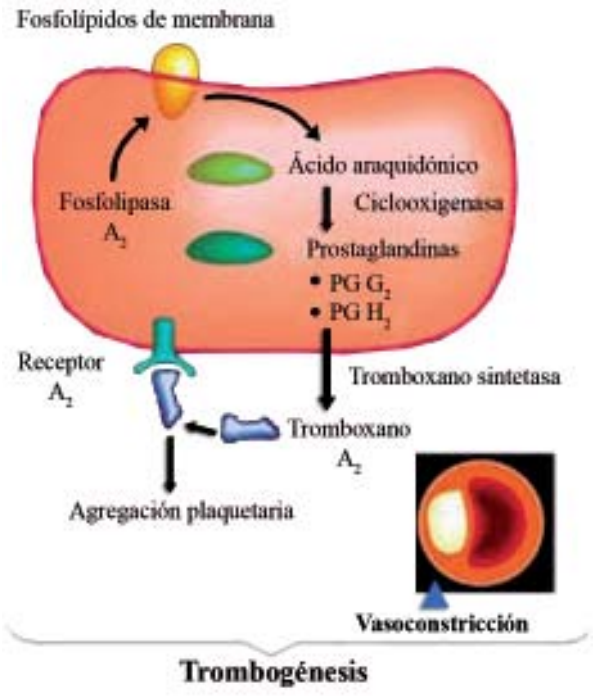


Fig. 11.4. Esquema que ilustra la vía metabólica del ácido araquidónico, en la membrana de las plaquetas activadas. Por la acción de la ciclooxigenasa, se producen las prostaglandinas (E_2, G_2 y H_2).

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

El tromboxano A_2 es sintetizado dentro de la plaqueta e induce la trombogénesis, la PgI_2 se sintetiza dentro de las paredes de los vasos e inhibe la trombogénesis. El balance entre la PgI_2 y el tromboxano puede alterarse fisiológicamente o por algunos medicamentos (por ejemplo, la aspirina e incluso por diferentes dosis de esta).

Otros estímulos capaces de desencadenar la actividad plaquetaria incluyen la trombina, serotonina y catecolaminas que actúan en forma coordinada y producen adhesión y agregación celulares.

La fosfolipasa C también es activada para la estimulación plaquetaria, esta enzima libera fosfato de inositol, diacil glicerilo así como ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta. El fosfato de inositol es un mensajero intracelular importante, relacionado con la elevación del calcio intracelular, esencial para la actividad del receptor funcional del fibrinógeno (glicoproteína IIb/IIIa).

Esto es balanceado dentro de la plaqueta por un sistema inhibitorio mediado por adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y guanina monofosfato cíclico (GMPc). La adenil ciclasa puede ser estimulada por sustancias inhibitorias de la plaqueta como la PgI_2 para convertir ATP en AMPc la que inhibe al TxA_2, la generación y liberación plaquetaria. La guanilato ciclasa convierte el guanosín trifosfato (GTP) en GMPc y es activado por un factor de relajación endotelial (óxido nítrico). Dentro de la plaqueta los nucleótidos cíclicos son inactivados por la fosfodiesterasa.

Fármacos que inhiben la función plaquetaria

Las plaquetas juegan un papel primordial en las enfermedades tromboembólicas, por tanto los fármacos antiagregantes plaquetarios son de gran valor terapéutico en estas enfermedades. Una clasificación de estos se presenta en la tabla 11.1.

Existen antiagregantes plaquetarios que actúan como inhibidores de la tromboxan sintetasa y del receptor para el tromboxan, estos se encuentran aún en estudio, por lo que no se hará referencia a ellos.

Aspirina (ácido acetil salicílico)

Vane, en 1971, descubrió la acción inhibidora de la aspirina sobre la síntesis de las prostaglandinas, desde entonces este fármaco es el más utilizado de los antiagregantes plaquetarios.

Mecanismo de acción antiagregante plaquetario. La aspirina inactiva irreversiblemente a la enzima COX (COX-1) mediante un proceso de acetilación, esta enzima cataliza la primera etapa de la biosíntesis de las prostaglandinas, la conversión de ácido araquidónico en PgH_2. Existen 2 formas de la isoenzima COX, denominadas COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa de forma constitutiva en diversos tipos celulares además de las plaquetas, mientras que la COX-2 es indetectable a nivel celular, pero su expresión puede ser inducida en varias células en respuesta a estímulos mitogénicos e inflamatorios. Como las plaquetas no pueden sintetizar nuevas proteínas, por ser células anucleadas, el efecto de la aspirina persiste el tiempo de vida de la plaqueta (7 a 10 días) o sea mientras persiste en circulación. La recuperación de la actividad de la COX se producirá cuando se vayan formando nuevas plaquetas y sean reemplazadas cada día 10 % de las plaquetas circulantes. A los 5 o 6 días 50 % de las plaquetas funcionará normalmente y por tanto, el efecto de la aspirina sobre la función plaquetaria es revertido a los 5 o 7 días de suspender el fármaco (Fig. 11.5).

Otros AINE como el ibuprofeno y la indometacina también pueden inhibir a la COX aunque no de manera irreversible. La sulfimpirazona, agente uricosúrico relacionado estructuralmente con la fenilbutazona, el indobufen y el triflusal inhiben de forma competitiva y reversible a la COX-1 y la función plaquetaria.

Efectos indeseables. Los efectos indeseables más importantes de la aspirina en las dosis empleadas como antiagregante plaquetario son los trastornos gastrointestinales como dolor epigástrico acidez y náuseas. Con menor frecuencia se produce sangramiento digestivo, todo esto es resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras de las células de la mucosa gástrica. Se ve con más frecuencia en ancianos y en pacientes con trastornos de la coagulación. Pueden disminuir con preparados con capa entérica aunque algunos plantean que esto puede enlentecer su absorción gastrointestinal.

Tabla 11.1. Clasificación de los medicamentos con acción antiagregante plaquetaria

Antiagregantes plaquetarios	
Inhibidores de la ciclooxigenasa	Aspirina Sulfimpirazona Triflusal Indobufén
Bloqueadores del receptor de difosfato de adenosina	Ticlopidina Clopidogrel
Antagonistas de las glicoproteínas IIa/IIIb	Abciximab Tirofibán Eptifibatide Lamifibán
Inhibidores de la activación plaquetaria (aumento del AMP cíclico)	Dipiridamol Prostaciclina (PgI_2)

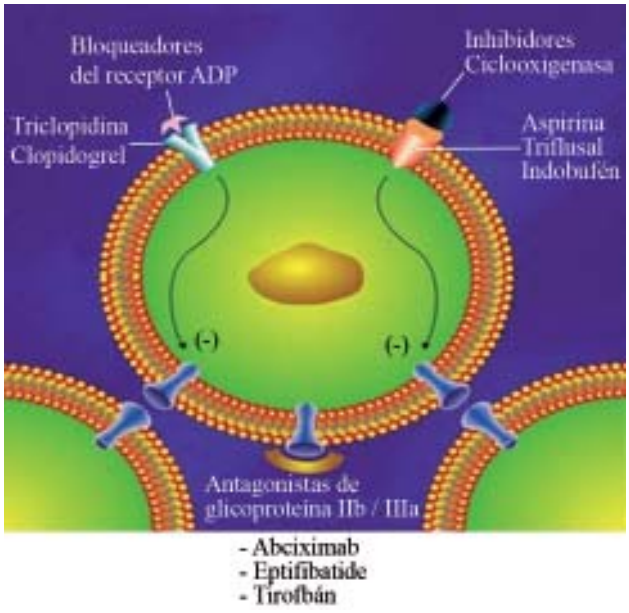


Fig. 11.5. Mecanismo de acción de los agentes antiplaquetarios.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

La farmacocinética, otros efectos indeseables, contraindicaciones, interacciones y presentaciones se refieren en el capítulo de analgésicos.

Dosis. Una de las polémicas más importantes suscitadas en torno al uso de aspirina como antiagregante guarda relación con la dosis mínima efectiva. Mientras algunos autores proponen dosis bajas de 50 a 160 mg diarios, otros expertos proponen cifras entre 650 y 1 500 mg diarios. Sin embargo, los estudios clínicos efectuados hasta el momento han demostrado que dosis altas de aspirina no son superiores a dosis bajas y existen evidencias de que con dosis inferiores a 300 mg/día la incidencia de complicaciones hemorrágicas es claramente inferior. Por ello, las dosis mínimas recomendadas en prevención primaria y secundaria oscilan entre 75 y 160 mg diarios. En general se acepta el rango de dosis entre 75 y 325 mg/día.

Bloqueadores de la activación por difosfato de adenosina

Actualmente existen 2 medicamentos capaces de interferir con la activación plaquetaria mediada por ADP, ellos son ticlopidina y clopidogrel. Ambos pertenecen a la familia de las tienopiridinas y además del efecto mencionado, disminuyen la expresión de los receptores para fibrinógeno en la membrana de las plaquetas y bloquean la liberación de serotonina. El resultado neto de tales acciones es el bloqueo de la agregación plaquetaria y la retracción del coágulo. Tanto ticlopidina como clopidogrel ocasionan incremento en el tiempo de sangramiento, efecto que se observa días después de terminado el tratamiento, al contrario de lo ocurrido con aspirina. De igual modo la acción antiagregante plaquetaria persiste durante algún tiempo, una vez suspendida la medicación.

Otras propiedades particulares de dichos fármacos, son aumento en la síntesis y actividad de prostaglandinas vasodilatadoras y antiagregantes, como prostaglandina E_1, D_2 y PgI_2. El efecto adverso más significativo de la ticlopidina es la neutropenia severa, que suele desaparecer una vez que es suspendido el medicamento; esta condición no se produce con clopidogrel. Puesto que el mecanismo de acción es diferente, los efectos de los bloqueadores de la activación plaquetaria mediada por ADP son aditivos a los de aspirina. Esta propiedad permite su utilización en terapia combinada para la atención de diversas condiciones clínicas que requieren efectos antitrombóticos muy prominentes, como la enfermedad coronaria o la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular.

Farmacocinética (ticlopidina). Después de su administración oral se alcanza una alta biodisponibilidad (80 a 90 %), lo que mejora la tolerancia gastrointestinal si se administra con alimentos. Su $t_{½}$ es de 24 a 96 h.

El inicio del efecto es retardado entre 24 y 48 h después de su administración y se requieren de 3 a 5 días para conseguir la máxima inhibición plaquetaria. Esto hace pensar que el efecto de la ticlopidina sea producido por sus metabolitos. La función plaquetaria se restablece una semana después de suspender el tratamiento.

Efectos indeseables. En el tracto gastrointestinal: náuseas y diarreas; dermatológicos: erupciones cutáneas maculopapulares y urticariformes; hemorrágicos: hemorragias leves y severas en 5 y 1 % de los pacientes respectivamente; hematológicos: neutropenia severa pero reversible en 1 % de los casos y en lípidos: aumento de los niveles de colesterol sérico pero no altera la relación HDL/LDL.

La ticlopidina es un agente eficaz en la prevención primaria y secundaria de los accidentes vasculares cerebrales de origen aterosclerótico. Su uso se ve limitado por sus efectos adversos en pacientes alérgicos o que no toleran la aspirina o que presentan accidentes vasculares cerebrales durante el tratamiento con aspirina. Se administra a una dosis de 250 mg/2 veces al día.

Inhibidor de la activación plaquetaria

El dipiridamol es un medicamento utilizado en la práctica clínica como antiagregante plaquetario y vasodilatador. Sus beneficios se hacen manifiestos cuando es utilizado en asociación con otros antitrombóticos

(warfarina, heparina, etc.), puesto que su potencia individual es bajo, de acuerdo con los estudios clínicos disponibles. Por ello, sus indicaciones en la práctica clínica son escasas, se limita hoy día a la profilaxis primaria de tromboembolismo en pacientes con válvulas cardíacas protésicas y durante el posoperatorio en sujetos sometidos a revascularización miocárdica (utilizado junto con aspirina). El mecanismo básico de acción de dipiridamol es la inhibición de la enzima fosfodiesterasa y/o el bloqueo de la recaptación de adenosina, la cual actúa en los receptores A2 que estimulan la adenilciclasa plaquetaria, y la producción de AMPc.

Dosis. 100 a 150 mg/3 o 4 veces al día por v.o. antes de las comidas. Presentación: grageas de 75 mg.

Usos clínicos de los antiagregantes plaquetarios. Es indiscutible el beneficio que ha aportado la terapia antiagregante plaquetaria en el tratamiento de múltiples condiciones trombóticas (Tabla 11.2). En individuos con angina inestable o en alto riesgo de infarto agudo del miocardio, la administración rápida de aspirina desde el inicio del evento coronario reduce, de manera significativa, la progresión hacia el infarto. Debido a sus propiedades antiplaquetarias, la aspirina es uno de los medicamentos más utilizados para realizar profilaxis antitrombótica luego de accidentes isquémicos transitorios (AIT) o eventos cerebrovasculares menores.

Para la prevención primaria se recomienda la administración de aspirina de 160 a 325 mg/día en todos los individuos mayores de 50 años, que no tengan contraindicaciones para su empleo y que tengan como mínimo un factor de riesgo adicional para la enfermedad coronaria.

Debido a que la vía final común de todos los mecanismos que activan las plaquetas es la expresión de glicoproteína IIb/IIIa, se han desarrollado compuestos que bloquean de manera selectiva tales receptores, con la finalidad de conseguir un efecto antitrombótico superior al obtenido con aspirina o tienopiridinas. Los resultados de dichos esfuerzos están representados en 4 fármacos que en los últimos años recibieron el respaldo de diversos estudios clínicos. Tales compuestos son: abciximab, tirofibán, eptifibatide y lamifibán. En general, son empleados tan solo en el tratamiento inmediato de los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto no Q) o en el transoperatorio de pacientes sometidos a procedimientos de revascularización.

Si bien abciximab es un compuesto seguro, algunos estudios han reportado la aparición de trombocitopenia en 5,2 % de los sujetos tratados; ello indica, además, que es posible el desarrollo de pseudotrombocitopenia. A pesar de todo esto la aspirina sigue siendo considerada como un *estándar de oro* en la terapia antiplaquetaria.

Existen medicamentos que son capaces de promover la agregación plaquetaria como la desmopresina, un análogo de la vasopresina, que se utiliza en casos de trastornos de la función plaquetaria producidos por drogas, uremia o *bypass* cardiopulmonar. Se referirán a esta en el apartado de los coagulantes.

Tabla 11.2. Principales indicaciones de los antiagregantes plaquetarios

Utilidad clínica de la terapia antiagregante plaquetaria	
Enfermedad cerebrovascular	Isquemia cerebral transitoria
	Prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular
Enfermedades cardiovasculares	Angina inestable
	Prevención primaria de infarto de miocardio
	Prevención secundaria de la enfermedad coronaria
	Posoperatorio de puentes coronarios
	Válvulas cardíacas protésicas
Enfermedades renales	Mantenimiento de la actividad fístulas arteriovenosas
	Reducción de la progresión de la enfermedad glomerular

Tomado de: http://www.iladiba.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm

Coagulación sanguínea. Hemostasia secundaria

Los factores de la coagulación viajan en circulación como proteínas inactivas y estos son convertidos a su forma activa o enzimática. La exposición del colágeno, unido a la interacción con las plaquetas inicia el sistema intrínseco de la coagulación y estimulan la activación del factor XII, de aquí se activa una serie en cascada que favorece la formación del coágulo (cascada de la coagulación) (Fig. 11.6).

Existe un sistema extrínseco que contiene una lipoproteína, la tromboplastina hística (factor III) que es liberada a partir del tejido dañado, ambos sistemas activan al factor X y este a la protrombina para formar trombina. El tiempo parcial de tromboplastina (PTT) determina la función del sistema intrínseco, el tiempo de protrombina de una etapa valora el extrínseco.

Los trastornos de este sistema pueden ser tratados con fármacos que estimulen o que impidan el proceso de la coagulación sanguínea.

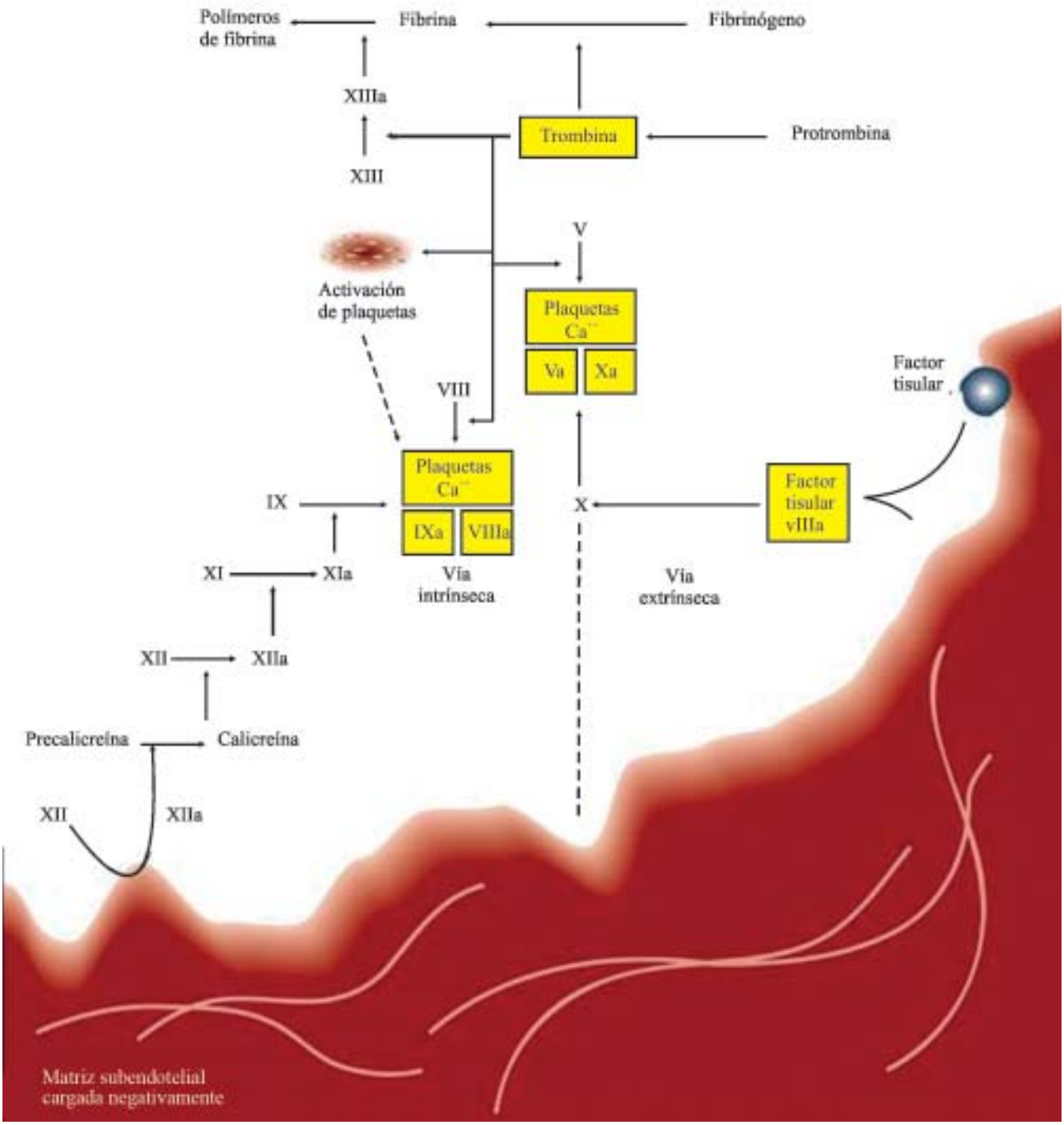


Fig. 11.6. La vía intrínseca y extrínseca de la coagulación permiten la formación de factor X activado, el cual a su vez interviene en la transformación de fibrinógeno en polímeros estables de fibrina.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

Fármacos anticoagulantes

Este grupo de medicamentos inhibe la fase plasmática de la coagulación.

Se pueden clasificar como:

1. Fármacos que impiden la síntesis hepática de los factores de la coagulación:
   a) Anticoagulantes orales o antagonistas de la vitamina K.
2. Fármacos que producen inactivación de los factores ya formados:
   a) Heparinas.
   b) Compuestos heparinoideos.

Una clasificación más específica de estos se presenta en la tabla 11.3.

Tabla 11.3. Principales medicamentos con acción anticoagulante

Agentes anticoagulantes		
Heparinas	*N*o fraccionada	
	De bajo peso molecular	Enoxaparina
		Tedelparina
		Nadroparina
		Dalteparina
		Logiparina
Glicosaminoglicanos o compuestos heparinoideos	Heparán sulfato	
	Condroitín sulfato	
	Dermatán sulfato	
Antagonistas de la vitamina K	Dicumarínicos	Warfarina
		Dicumarol
		Biscoumacetato de etilo
		Acenocumarol
	Indandionas	Fenindiona
		Difenadiona
		Anisindiona
Hirudina		

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) fue identificada por McLean en 1916, cuando era estudiante de 2do. año de medicina, al trabajar casualmente con extractos de tromboplastina hística observó que esta tenía acción anticoagulante. En la década del 20 del siglo XX, se obtuvo heparina con suficiente pureza como para ser utilizada en la clínica.

Está compuesta por cadenas sulfatadas con una gran heterogeneidad estructural y una gran dispersión del peso molecular que varía entre 3 000 y 30 000 dalton con una media de 12 000 a 15 000 dalton, posee 2 a 3 radicales sulfatados por unidad disacárida que le confiere una carga negativa neta de -2 a -4.

La mayoría de las preparaciones comerciales se obtienen de mucosa intestinal del cerdo y de pulmón de buey, donde no existen diferencias significativas entre ellas.

Mecanismo de acción. La heparina es un anticoagulante de acción rápida, que su efecto lo ejerce acelerando la acción de la antitrombina III (ATIII) una 2 globulina, anticoagulante natural que además tiene la capacidad de neutralizar los factores de la coagulación activados que tienen un residuo de serina reactivo, como la trombina (factor IIa) y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa y la calicreína. Esta inactivación se realiza fisiológicamente con lentitud, pero su velocidad puede acelerarse hasta mil veces más cuando la heparina se une a la antitrombina III y se producen en estos últimos cambios conformacionales que aumentan su afinidad por los factores de la coagulación (Fig. 11.7). Luego la heparina es liberada intacta para su fijación a más antitrombina. La actividad anticoagulante de la heparina reside en una particular secuencia pentasacárida que se encuentra irregularmente distribuida a lo largo de las cadenas de heparina.

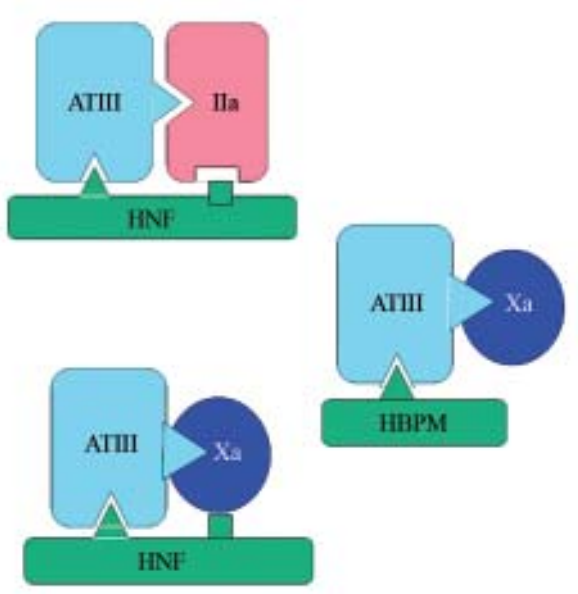


Fig. 11.7. La heparina no fraccionada mediante su unión a la antitrombina III impide la acción del factor Xa y IIa, además de unirse directamente con el factor IIa. Las heparinas de bajo peso molecular potencian la acción de la antitrombina III contra el factor Xa, pero son incapaces de unirse al IIa, en dicha interacción resulta clave la presencia de un pentasacárido de alta afinidad.

Tomado de: Florez. J. Farmacología humana. 3ra Edición. 1998 Masson, S.A. Barcelona. España. Pág. 780-810. Disponible en http://www.masson.es

La heparina puede interactuar directamente con la trombina ejerciendo un efecto inhibitorio sobre esta, pero para ello es necesario que la heparina se asocie no solo a la antitrombina III, sino también a la propia trombina formando un complejo ternario. Para que se pueda formar este complejo las cadenas de heparina han de tener una longitud al menos de 18 unidades de sacáridos (incluyendo lógicamente el pentasacárido esencial para su unión a la antitrombina III.

La heparina además tiene otras acciones pues produce liberación de una lipoproteína lipasa hepática aclarando el plasma hiperlipémico. A dosis elevadas facilita la acción de un segundo inhibidor de la trombina denominado cofactor II de la heparina, la inhibición de la trombina tan específica repercute secundariamente en una menor activación de los factores V y VII, teniendo también acción antiagregante plaquetaria, lo que prolonga el tiempo de sangramiento.

Actualmente se ha encontrado un papel protagónico de diferentes exositios en la regulación *in vivo* del factor VII y de trombina, así como de otras enzimas, esto abre renovadas esperanzas para el diseño de anticoagulantes más potentes y seguros por su mecanismo de acción más específico.

Farmacocinética. La heparina no es efectiva por v.o., y su administración por vía i.m. no es aconsejable por la formación de hematomas, por tanto, esta se administra por vía i.v. y s.c.

La heparina no fraccionada se une a proteínas plasmáticas, y a las células endoteliales. La fuerte afinidad de la heparina por estas células es directamente proporcional a su tamaño y su riqueza en radicales sulfato. Por esta razón su biodisponibilidad es menor a bajas concentraciones y por ello existe una variabilidad de respuesta anticoagulante cuando se administra en dosis fijas. Es metabolizada en el hígado y en el sistema reticuloendotelial y es parcialmente eliminado por la orina. El $t_{½}$ es de aproximadamente 1,5 h, pero este se incrementa cuando se aumenta la dosis (Tabla 11.4).

La heparina tiene 2 mecanismos de eliminación, a dosis bajas un mecanismo saturable con cinética de orden cero, en el que intervienen la fijación e internalización endoteliales. En dosis altas hay un segundo componente no saturable con cinética de orden 1, en el que intervienen mecanismos de eliminación renal y en menor grado hepático.

Por tanto, la relación dosis efecto no es lineal, ya que la actividad anticoagulante aumenta en forma desproporcionada a medida que aumenta la dosis. El $t_{½}$ es dosis dependiente y tiempo dependiente, aumentando a medida que aumenta la dosis o la frecuencia de administración pues disminuye su eliminación, este oscila entre 30 min y 2 h según vía de administración y dosis administrada.

Los pacientes con tromboembolismo pulmonar tienen un aclaramiento mayor de la heparina y un $t_{½}$ de eliminación más corto que aquellos con trombosis venosas, esto puede deberse a la continua formación de trombina sobre la superficie del émbolo, lo que produce aumento del aclaramiento de heparina.

Efectos indeseables. Hemorragia. El más común es la hemorragia, existiendo pacientes que presentan mayor riesgo de sangramiento, como son los pacientes ancianos, pacientes con enfermedad renal coexistente, alcohólicos y pacientes con disfunción plaquetaria (trombocitopenia o tratamiento con aspirina). Este es inusual en las primeras 24 a 48 h de tratamiento, pero lo presentan entre 8 y 10 % de los pacientes que reciben tratamiento con este fármaco. En ocasiones el sangramiento puede detenerse con la retirada del medicamento, pero a veces esta medida no es suficiente, por lo que se administra sulfato de protamina, antagonista químico de la heparina por presentar carga positiva, posee débil efecto anticoagulante cuando se administra sola pero en contacto con la heparina forma una sal que neutraliza el efecto anticoagulante de ambas, produce separación del complejo heparina-ATIII. La dosis apropiada de sulfato de protamina depende de la dosis de heparina, si se administra de inmediato después de la heparina i.v. se administra 1 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina. La protamina puede provocar episodios de hipotensión severa, bradicardia, hipertensión pulmonar y disnea, relacionada con una infusión demasiado rápida. Se presenta en ámpulas de 50 mg/5mL.

Tabla 11.4. Principales características farmacocinéticas de la heparina no fraccionada

Vía de administración	Biodisponibilidad (%)	Inicio de acción	Tiempo de vida media
Intravenosa	< 30-40	Inmediato	30 min a 2 h (por extensa unión al endotelio vascular)
Subcutánea	22-40	20 a 30 min	4-6 h (por atrapamiento en el TCS de las moléculas de mayor tamaño)

Trombocitopenia. La heparina causa trombocitopenia moderada o tipo I en 5 % de los casos, suele presentarse a los pocos días de iniciado el tratamiento. Esta desaparece al suspender el medicamento, es producida con más frecuencia por la heparina de origen bovino y puede lograrse la mejoría con solo cambiar la heparina bovina por porcina. La tipo II o severa es de naturaleza inmune y suele presentarse entre los 6 y 12 días de iniciado el tratamiento con heparina. Está relacionada con trombosis venosa o arterial aguda. La trombocitopenia se debe al consumo de plaquetas dentro del trombo. Este efecto paradójico puede atribuirse erróneamente al cuadro por el cual se está administrando la heparina, pero por suerte es poco frecuente, aunque es serio.

Otros efectos indeseables. Osteoporosis, hipoaldosteronismo, necrosis cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, alopecia reversible y transitoria.

Interacciones medicamentosas. Aumentan el efecto de la heparina: antiagregantes plaquetarios: ASA y ticlopidina; fibrinolíticos y anticoagulantes orales: warfarina y acenocumarol.

Durante el tratamiento con heparina debe evitarse la administración de medicamentos por vía i.m. porque puede producirse rotura de pequeños vasos.

Usos. La heparina se emplea en enfermedad tromboembólica venosa (TVP) de extremidades con tromboembolismo pulmonar, puede administrarse un anticoagulante oral junto con la heparina; en la enfermedad tromboembólica arterial: tratamiento de la angina inestable e infarto agudo del miocardio, así como en el accidente cerebrovascular en evolución; en el tratamiento de embolizaciones asociadas con fibrilación auricular y/o por reemplazo de una válvula cardíaca; en el diagnóstico y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada y en la circulación extracorpórea (hemodiálisis y cirugía cardíaca).

Contraindicaciones. Dentro de las contraindicaciones absolutas están las diátesis hemorrágicas, HTA diastólica por encima de 120 mm Hg, posoperatorio del SNC, sospecha de hemorragia activa, y aneurisma disecante. Las relativas son las hemorragias gastrointestinales, enfermedad hepática, enfermedad bacteriana subaguda, aneurismas torácicos o abdominales, pericarditis como complicación del infarto agudo del miocardio. Antes de cirugía de pulmón, próstata, médula espinal o cerebro y en la arteriopatía diabética.

La *presentación, dosis y vías de administración* se presentan en la tabla 11.5.

Heparinas de bajo peso molecular

Estos preparados proceden de la fragmentación de la heparina convencional por distintos métodos (el más común es la despolimerización por ácido nitroso) lo que hace que entre ellas existan diferencias en cuanto a peso molecular, su estructura y algunas propiedades farmacológicas, contando solo con un pentasacárido de 1 700 dalton en su estructura el que es esencial para su efecto anticoagulante. Algunas de ellas se mostraron en la tabla 11.3.

Tabla 11.5. Forma de presentación, dosis y vías de administración de la heparina no fraccionada

Tipo de heparina	Presentación	Dosis	Vía de administración
Sal sódica	1; 2,5 y 5 % viales con 5 mL a 1 %	Adultos: 5 000 U seguidos de 5 000-10 000 U/ 4-6 h intravenosa	Intravenosa
		CID Adultos: 50-100 UI /kg Niños: 25-50 U/kg/ 4 h i.v.	Intravenosa
		En infusión i.v. en adultos- 5 000 U y luego 30 000 UI al día a velocidad de 0,5 U/kg/min en dextrosa a 5 %	Intravenosa
		Profilaxis de trombosis venosa en adultos: 5 000 U s.c./2 h antes de la intervención quirúrgica y luego cada 8-12 h	Subcutánea
Sal cálcica	Jeringa prellenadas de 0,2 mL con 5 000 U	Usos terapéuticos y dosis iguales a la heparina sódica	Intravenosa
	Jeringa prellenadas de 0,3 mL con 7 500 U		Subcutánea
Gel	Tubo con 60 mg de gel (1 000 U)		Tópica

Mecanismo de acción. Tienen una actividad selectiva sobre el factor Xa al unirse a la antitrombina III por la presencia del pentasacárido de alta afinidad, pero a diferencia de la heparina no fraccionada, no potencian la interacción entre antitrombina III y trombina, pues no son capaces de unirse a la trombina directamente por no tener la longitud de cadena necesaria para ello (Fig. 11.7). Esto les permite conservar un efecto antitrombótico adecuado, con mínima incidencia de complicaciones hemorrágicas. Además, son utilizadas por vía s.c. y no requieren supervisión con pruebas de laboratorio, lo cual facilita en gran medida su uso clínico. Las HBPM producen además un estímulo de la fibrinólisis.

Farmacocinética. La biodisponibilidad y el $t_{½}$ son superiores a los de la heparina no fraccionada y persiste su actividad incluso 24 h. Ello conlleva una administración más cómoda para el paciente, ya que con una sola inyección s.c. al día es suficiente. La concentración plasmática más alta se alcanza a las 4 h su $t_{½}$ es de 2 h. se une a proteínas plasmáticas pero desaparece rápidamente del plasma por su alta tasa de eliminación renal y rápida unión a las células endoteliales. No pasa la barrera placentaria ni la leche materna, por lo que se puede administrar en embarazadas.

Efectos indeseables. Las HBPM tienen menor riesgo de sangramiento por su poco efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina. El sulfato de protamina no es muy efectivo para los sangramientos por heparina de bajo peso molecular. La incidencia de trombopenia es más baja que con HNF.

Usos. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en pacientes quirúrgicos, tanto en cirugía abdominal mayor como en cirugía urológica o ginecológica, así como en cirugía ortopédica y en la trombosis venosa establecida, hemodiálisis y CID. Son menos efectivas en las trombosis arteriales, pues estas dependen más del factor IIa sobre el cual la heparina de bajo peso molecular no actúan.

Vías de administración. Vía s.c. y v.o. En forma de lipoheparinas y liposomas multilaminares.

Presentación. Se presentan en jeringuillas prellenadas: enoxaparina sódica, 20 mg (2 000 U) y 40 mg (4 000 U), fragmin, 2 500 U/0,2 mL y 5 000 U/0,2 mL y nadroparina cálcica, 0,3 mL (2 850 U), 0,4 mL (3 800 U) y 0,6 mL (5 700 U).

Dosis. Por existir varios preparados de heparina de bajo peso molecular que requieren dosis diferentes, se aconseja una dosis entre 2 000 y 3 000 U antifactor Xa al día en situaciones de bajo riesgo trombótico y una dosis entre 4 000 a 5 000 U antifactor Xa al día en pacientes con mayor compromiso.

En la tabla 11.6 se muestran indicaciones y dosis de algunas heparinas de bajo peso molecular.

Tabla 11.6. Indicaciones y dosis de algunas heparinas de bajo peso molecular

Indicaciones de la heparina de bajo peso molecular	
Enoxaparina	Profilaxis en reemplazo de cadera y rodillas y en intervenciones de cirugía general (30 mg/12 h o 40 mg diarios por 7 a 10 días) Tratamiento para la angina inestable e infarto no Q (1 mg/kg/12 h por 2 a 8 días) Tratamiento de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar (1 mg/kg/12 h hasta inicio de warfarina)
Ardeparina	Profilaxis en reemplazo rodilla (50 U/kg/12 h por 7 a 10 días)
Dalteparina	Profilaxis en intervenciones de cirugía general (2 500 o 5 000 U/24 h/ 7 a 10 días)

Tomado de: http://www.iladiba.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm

Compuestos heparinoideos

Dermatan sulfato es un glicosaminoglicano que inhibe selectivamente a la trombina. Su eficacia y seguridad es comparable a la heparina de bajo peso molecular.

Hirudina. Este fármaco y otros que se consideran anticoagulantes independientes de la antitrombina III se han sintetizado por tecnología recombinante y son capaces de bloquear selectivamente a la trombina. Su aplicación en la clínica es limitada en espera de resultados de los ensayos clínicos que se desarrollan.

Anticoagulantes orales

Desde 1920 se conocía que una variedad de trébol producía una enfermedades hemorrágica, pero es en 1933 que el doctor Paul Karl Link aisló, identificó y extrajo el agente que había producido hemorragia en un ternero que había ingerido trébol dulce fermentado, al cual denominó dicumarol. En 1942 el doctor Shepard Shapiro confirmó que la vitamina K era la que contrarrestaba el efecto anticoagulante de la dicumarina. Se han sintetizado muchos análogos que actúan como anticoagulantes orales o antagonistas de la vitamina K (Tabla 11.3) pero el más conocido y utilizado es la warfarina.

Composición química. Son análogos estructurales de la vitamina K. Son derivados de la 4-hidroxicumarina, en la clínica se utiliza una mezcla racémica de ellos, con un isómero S y uno R. Sus diferencias radican en las propiedades farmacocinéticas de los diferentes compuestos.

Mecanismo de acción. Ejercen su efecto farmacológico al interferir en la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado, estos factores son II, VII, IX y X también conocidos como factores del complejo protrombínico. Los anticoagulantes orales realizan este efecto al inhibir a la enzima vitamina K reductasa que es responsable de la reducción de la vitamina K. Esta vitamina es necesaria para la conversión de proteínas precursoras en los factores de la coagulación inactivos, produciendo esta activación por carboxilación de residuos de ácido glutámico (glu) de los precursores a ácido gamma carboxiglutámico (gla), el cual permite la unión del calcio a los factores de la coagulación para su posterior activación. Durante la carboxilación de las proteínas precursoras la vitamina K es convertida en epóxido de vitamina K, es reducida a quinona y luego a hidroquinona. Esta reacción es bloqueada por la warfarina al inhibir competitivamente a la enzima vitamina K reductasa (Fig. 11.8).

El efecto anticoagulante demora varios días en aparecer (2 a 3 días) debido al tiempo que se necesita para la degradación de los factores ya carboxilados. La pérdida de la acción depende del $t_{½}$ de eliminación de los factores relevantes. El factor VII tiene un $t_{½}$ de 6 h y es afectado primero, luego el IX, X y II con vidas medias de 24, 40 y 60 h respectivamente.

Farmacocinética. La warfarina, se absorbe rápida y completamente por v.o. y alcanza el nivel plasmático más alto entre 60 y 102 min, pero por su mecanismo de acción, este no coincide con el pico de efecto farmacológico. Se une en 99,5 % a proteínas plasmáticas (albúmina), por lo que su t $t_{½}$ es prolongado (42 h). Se metaboliza en el hígado por el sistema P450 y el isómero S es 5 veces más potente que el isómero R. El $t_{½}$ del isómero R es de 45 h y del isómero S de 33 h.

El conocimiento de estos 2 isómeros es importante, ya que algunos medicamentos pueden interactuar con la warfarina estereoespecíficamente. Por ejemplo, el metronidazol inhibe el metabolismo del isómero S pero no tiene efecto sobre el isómero R. La warfarina atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

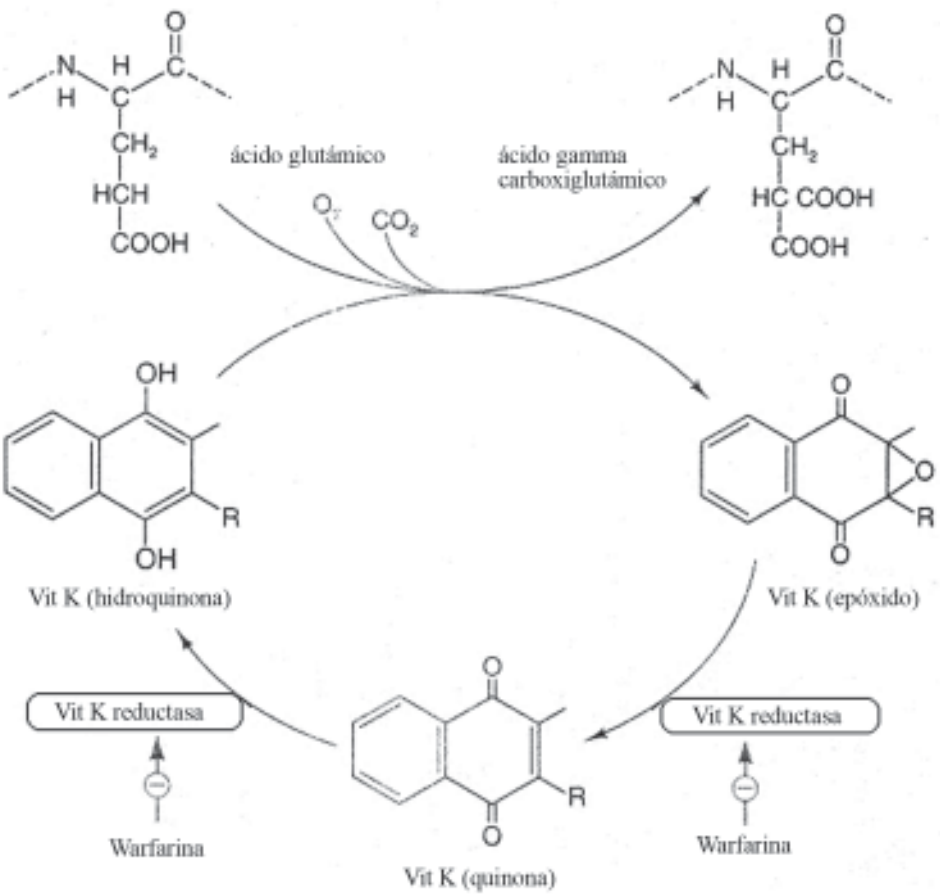


Fig. 11.8. Probable mecanismo de acción de la vitamina K y el sitio de acción de los anticoagulantes orales, después que es sintetizada la cadena peptídica de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, la vitamina K reducida (la hidroquinona) actúa como un cofactor en la conversión del ácido glutámico (glu) en gamma carboxiglutámico (gla). Durante esta reacción la forma reducida de la vitamina K es convertida en el epóxido, el cual es reducido a quinona y luego se convierte en hidroquinona.
Tomado de: *Pharmacology* 4th Ed. (Rang HP, Dale MM, Ritter JM eds Churchill Livingstone, Edimburgh. 1999.

Efectos indeseables. El más serio es la hemorragia sobre todo gingivorragias, hematuria, sangramiento digestivo, nasal, genitourinario y de la piel. El sangramiento puede necesitar además de suprimir el medicamento, la administración de vitamina K1 (fitomenadiona). Y según la gravedad puede ser necesario transfusión sanguínea o plasma fresco congelado.

Con menos frecuencia pueden observarse reacciones cutáneas como urticaria, dermatitis y necrosis de la piel en glúteos, muslos y mamas, que ocurre en los 10 primeros días de tratamiento, por lo general resuelve si se suspende el tratamiento, pero en ocasiones requiere intervención quirúrgica. Es teratogénica, pues atraviesa la barrera placentaria y puede producir condromalacia en el feto. Si se administra cerca del parto puede provocar hemorragia intracraneal en el niño durante el parto, por la inadecuada síntesis de vitamina K en su intestino.

Interacciones medicamentosas. Diversos medicamentos pueden interactuar con los anticoagulantes orales, por afectar su farmacocinética o la de la vitamina K, además es esencial la estabilidad de la flora intestinal pues parte de la vitamina K se produce en ella, luego su destrucción por tratamiento antibiótico puede disminuir la llegada de vitamina K al hígado y producirse una sobredosificación. En la tabla 11.7 se muestran algunos medicamentos que pueden interactuar con la warfarina.

Tabla 11.7. Principales interacciones medicamentosas de los anticoagulantes orales y mecanismos de producción

Incrementan el efecto de los anticoagulantes orales	Inhiben las enzimas microsomales hepáticas	Cimetidina Flutamide Tamoxifeno Fenotiacinas Cloranfenicol Alcohol (uso crónico) Antidepresivos tricíclicos Eritromicina Metronidazol
	Disminuyen la biodisponibilidad de vitamina K	Glucocorticoides Antimicrobianos de amplio espectro Aceite mineral y otros laxantes Ciprofloxacina Norfloxacina
	Desplazan a los anticoagulantes orales de las proteínas plasmáticas	Fibratos Sulfametoxazol Fenilbutazona
	Otros	Disulfiram (evita activación de los factores de la coagulación) Hormonas tiroideas (aumenta catabolismo de los factores de la coagulación y aumenta la afinidad por su receptor) Ciprofloxacina y orfloxacina
Disminuyen el efecto de los anticoagulantes orales	Estimulan las enzimas microsomales hepáticas y aumentan el metabolismo	Fenobarbital Difenilhidantoína Carbamazepina Rifampicina Antipirina Hidrato de cloral Meprobamato
	Disminuyen la absorción	Griseofulvina Colestiramina Sucralfato
	Estimulan la síntesis de los factores de la coagulación	Vitamina K Estrógenos

Usos. Los anticoagulantes orales son empleados en diversos procesos como la trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y en otras alteraciones cardiológicas que se muestran en la tabla 11.8.

Contraindicaciones. Hepatopatía crónica severa, antecedentes de diátesis hemorrágica, úlcera péptica activa, factor psicológico o social que no garantice una monitorización correcta, hipertensión no controlada, insuficiencia renal crónica grave, hemorragia cerebral reciente, malformación vascular cerebral y embarazo.

Presentación y dosis. Warfarina, tabletas de 5 mg. Dosis. Dosis de inducción. De 10 a 15 mg al día durante 3 días, luego ajustar la dosis según el tiempo de protrombina el que debe mantenerse entre 2 y 2,5 veces el patrón. En la mayoría de los pacientes se inicia tratamiento con anticoagulantes orales cuando aún están siendo tratados con heparina, hasta que se alcanza una dosis oral estable, esto no incrementa el riesgo de sangramiento. Dosis de mantenimiento de la warfarina. De 3 a 10 mg/día.

Agentes procoagulantes, hemostáticos o coagulantes

Son los que estimulan el proceso hemostático o favorecen la coagulación sanguínea, se emplean en problemas hemorrágicos (Tabla 11.9).

Los agentes empleados por su acción vascular se usan en aplicación local con el objetivo de ejercer un efecto de taponamiento hemostático físico (constituyen una sustancia extraña a la que pueden adherirse las plaquetas) y estimular la coagulación a nivel local.

Tabla 11.8. Principales usos clínicos de la warfarina

Tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar	
Prevención de cardioembolismo	Fibrilación auricular (en pacientes de alto riesgo mayores de 60 años, con diabetes, hipertensión arterial, evento cerebrovascular previo o aumento importante de la aurícula)
	Infarto agudo de miocardio (isquemia extensa de cara anterior, presencia de trombos intracavitarios o fracción de eyección baja)
	Valvulopatía
	Reemplazo valvular
Síndromes de hipercoagulabilidad	

Tabla 11.9. Clasificación de los fármacos con acción coagulante tanto local como sistémica

Agentes coagulantes		
Agentes usados por su acción vascular		
Fármacos que actúan por taponamiento hemostático	Celulosa oxidada	
	Esponjas de gelatina o fibrina	
	Tiras de fibrina humana disecada	
	Trombina de plasma bovino	
Fármacos que actúan produciendo vasoconstricción	Adrenalina	
	Serotonina	
Fármacos de acción específica (protectores capilares)	Etamsilato	
	Dobesilato	
Agentes usados por su acción plaquetaria	Transfusiones de sangre fresca o de concentrado de plaquetas	
	Desmopresina	
Agentes usados por su acción sobre la coagulación	Factores de la coagulación	Factor VIII
		Globulina antihemofílica humana
	Vitamina K	Fitonadiona
		Menaquinona
		Menadiona

Estos productos solo se deben usar en casos de heridas muy bien delimitadas y que afecten pocos vasos generalmente subepidérmicos.

Los fármacos que actúan produciendo vasoconstricción (adrenalina y serotonina), se utilizan en casos de hemorragias en sábana y hemorragias subepidérmicas localizadas, con la administración de varias dosis alrededor de la hemorragia, no se utlizan por vía sistémica, por los efectos adversos y su efecto es fugaz. Los de acción inespecífica tienen un uso clínico discutido, por no tener indicación precisa.

Dentro de los agentes usados por su acción plaquetaria está la desmopresina que produce aumento de la liberación del factor VIII y del factor de von Willebrand (FvW) endógeno de sus lugares de almacenamiento que actúa sobre la interacción plaqueta-subendotelio y activa la adhesividad trombocitaria. Produce como efectos indeseables vasodilatación con rubor facial, cefalea, taquicardia y retención hídrica, infarto agudo del miocardio en ancianos y no se aconseja su uso en pacientes con aterosclerosis.

Se administra una dosis de 0,1 a 0,3 g /kg de peso, por vía i.v., durante 30 min, acortando el tiempo de sangramiento en la primera hora de administrada.

Uno de los fármacos más utilizados por su acción sobre la coagulación es la vitamina K.

Vitamina K

La vitamina K es un cofactor esencial para la síntesis hepática de la protrombina y otros factores de la coagulación. Es una sustancia liposoluble que se encuentra en vegetales de hojas verdes. Los requerimientos dietéticos son bajos, pues esta vitamina es sintetizada adicionalmente por las bacterias del intestino humano. Existen 3 tipos:

1. Fitoquinona o fitonadiona (K1).
2. Menaquinona (K2).
3. Menadiona (K3).

La K1 está presente en las verduras (acelga, espinacas y alcachofas), en el hígado y en aceites vegetales. La K2 es sintetizada por la flora intestinal (bacterias grampositivas intestinales) y la K3 es un compuesto sintético.

Mecanismo de acción. Actúa como constituyente de un sistema enzimático, participa en la formación intrahepática de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, favorece la carboxilación de los residuos de ácido glutámico y pasan a gamma carboxiglutámico el que permite la unión del calcio a los factores de la coagulación para su activación.

Farmacocinética. Se puede administrar en forma de un preparado sintético liposoluble por v.o. o vía parenteral. Su absorción oral es lenta y errática pero a pesar de eso cuando la deficiencia no es muy severa, una dosis de 10 a 20 mg/día puede corregirla y normalizar el tiempo de protrombina. En casos más severos como en el preoperatorio, en presencia de sangramiento o prolongación marcada del tiempo de protrombina se utiliza la vía s.c. o i.v., y puede normalizar los niveles en 6 a 12 h. La vía i.m. no se recomienda pues puede provocar hemorragias en el sitio de inyección. La vitamina K3 es un derivado hidrosoluble que puede administrarse por v.o. o vía parenteral y es transformado a la forma activa vitamina K1, no es útil para el sangramiento por anticoagulantes orales.

Efectos indeseables. La vía i.v. es poco tóxica, pero si se administra de forma rápida puede provocar enrojecimiento y sensación de opresión en el pecho incluso la muerte. La menadiona en dosis de 10 mg por vía parenteral puede producir hemólisis, hiperbilirrubinemia y kerníctero en recién nacidos prematuros.

Usos. Hemorragia o peligro de hemorragia en recién nacidos, sobredosificación de anticoagulantes orales e hipovitaminosis K de origen diverso.

Presentación y dosis. Fitomenadiona, tabletas de 5 mg, ámpulas de 10 y 50 mg/mL, solución y gotas a 2 %. Menadiona, como componente de preparados polivitamínicos, antihemorrágicos y antibióticos. Dosis. Sobredosis de anticoagulantes de 2,5 a 10 mg por vía i.v. diluidos en dextrosa a 5 % o en solución salina a velocidad de 1 mg/min. Recién nacidos, de 0,5 a 1 mg i.m. o s.c. inmediatamente después del nacimiento o de 10 a 20 gotas por v.o.

Fármacos que afectan el sistema fibrinolítico

El proceso de coagulación tiene la finalidad de restaurar la integridad vascular mediante la formación del coágulo sanguíneo, pero esta no es una estructura permanente, pues una vez reparadas las lesiones que le dieron origen el mismo es disuelto. La fibrinólisis se inicia casi simultánea al proceso de la coagulación al cual modula y tiene como objetivo la destrucción del coágulo sanguíneo.

Este proceso se inicia con la conversión de plasminógeno (proteína inactiva presente en el plasma) en plasmina (proteína con actividad enzimática) que degrada la fibrina en productos de degradación solubles (Fig. 11.9).

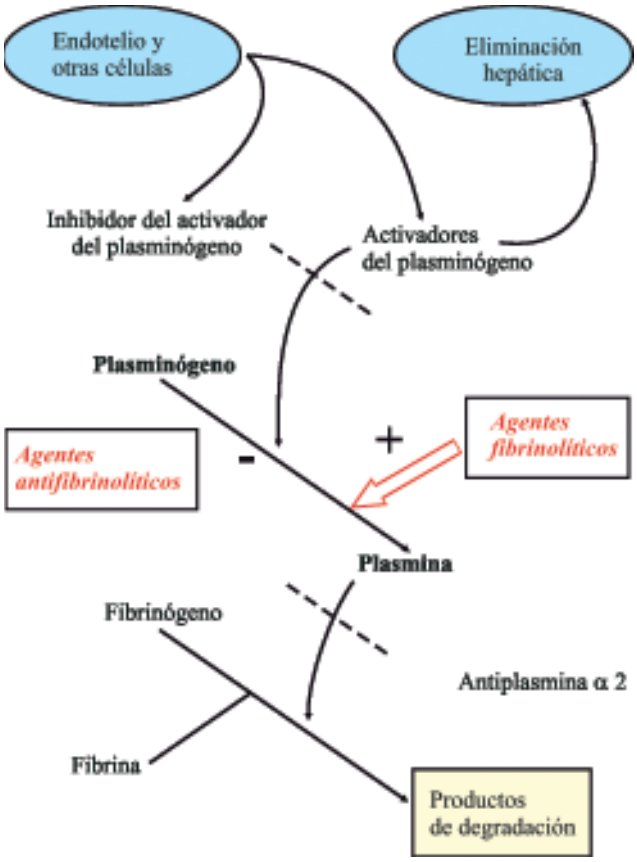


Fig. 11.9. Sistema fibrinolítico. El plasminógeno se transforma en plasmina que degrada al coagulo de fibrina. A su vez existen reguladores de este sistema que lo estimulan o inhiben. Los fármacos fibrinolíticos y antifibrinolíticos actúan en el paso de plasminógeno a plasmina.

Este sistema fibrinolítico es activado por una vía extrínseca y una vía intrínseca. La vía extrínseca, está mediada por los principales activadores presentes en el plasma, el activador hístico del plasminógeno (tPA) y el activador tipo uroquinasa del plasminógeno, mientras que en la vía intrínseca, en presencia de material fibrilar subendotelial o sustancias con carga negativa, la calicreína transforma la prouroquinasa en uroquinasa.

También se ha demostrado la presencia de receptores en la superficie celular, que pueden regular la actividad fibrinolítica, ya sea como activador que potencia la acción del plasminógeno o como receptor de eliminación, que retiran a la plasmina y a los activadores del plasminógeno del torrente sanguíneo.

El plasma contiene inhibidores del activador del plasminógeno (IAP) e inhibidores de la plasmina que enlentecen las reacciones fibrinolíticas. El IAP más importante es el IAP-1, que se libera desde el endotelio vascular y las plaquetas activadas. El inhibidor principal de la plasmina es la antiplasmina α_2, una sustancia que puede inactivar muy rápido la plasmina libre que escapa de un coágulo de fibrina.

Los agentes fibrinolíticos se clasifican en 3 generaciones (Tabla 11.10).

Tabla 11.10. Clasificación de los fármacos fibrinolíticos

Agentes fibrinolíticos	
De primera generación	Estreptoquinasa
	Uroquinasa
	Plasmina
	Estafiloquinasa
De segunda generación	Activador tisular del plasminógeno (t-PA)
	Prouroquinasa
	Complejo activador estreptoquinasa-plasminógeno APSAC (anistreplasa)
De tercera generación	rt-PA y scuPA (activador del plasminógeno urinario recombinante)
	Estafiloquinasa recombinante
	Anticuerpos monoclonales contra fibrina
	Activador del plasminógeno de murciélago

Estreptoquinasa

Este fue el primer fibrinolítico utilizado en la clínica, se obtiene del estreptococo beta hemolítico C, y actúa de forma indirecta al formar un complejo con el plasminógeno, lo que aumenta considerablemente el paso de plasminógeno a plasmina.

Es una sustancia fuertemente antigénica, por provenir del estreptococo, muchas personas tienen anticuerpos específicos circulantes frente a la estreptoquinasa, por lo que se utilizan dosis elevadas de esta. La acción de la estreptoquinasa no es específica sobre la fibrina del trombo, por lo que produce un estado de fibrinólisis sistémica. Causa trastornos de la coagulación por alrededor de 24 h después de su administración, pero no origina muchos riesgos de sangramiento por la brevedad de su acción.

Tiene un $t_{½}$ de 20 min y se administra por vía i.v. en dosis de 1,5 millones de U durante 60 min en el tratamiento del infarto agudo del miocardio.

Desde 1989 se comenzó a producir una estreptoquinasa recombinante por técnicas biotecnológicas en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) la cual posee 99,9 % de pureza.

Los motivos para obtener esta proteína por vía recombinante, fueron los bajos rendimientos que se obtienen en la producción de la estreptoquinasa normal y la patogenicidad del microorganismo productor. Los estudios realizados demuestran que la estreptoquinasa recombinante tiene similares efectos sobre la hemostasia y los resultados clínicos en pacientes con infarto agudo del miocardio, así como reacciones

adversas comunes a las de la estreptoquinasa normal, puede ser menos inmunogénica, lo que deberán corroborarse en estudios posteriores

Efectos indeseables. Reacciones alérgicas moderadas debido a la producción de anticuerpos neutralizantes que pueden ser detectados desde los 5 días hasta los 4 años después del tratamiento, por lo que no se recomienda su repetición durante este tiempo por el riesgo de crear estados alérgicos y reducirse su eficacia. También produce hipotensión arterial que puede ser reversible con la interrupción del tratamiento y continuándolo más lentamente, no obstante, en ocasiones puede requerir el uso de vasopresores.

Anistreplasa

Está compuesta por la combinación de lisplasminógeno obtenido de plasma humano y estreptoquinasa acetilada, su t ½ es mayor que la estreptoquinasa sola (70 a 120 min). Presenta los mismos problemas de antigenicidad e hipotensión que la estreptoquinasa.

Uroquinasa

Se obtiene de cultivo de células renales humanas, por tecnología recombinante y a partir de orina humana. No presenta la antigenicidad y la hipotensión de las anteriores por ser una sustancia presente en el organismo normalmente.

Activador hístico del plasminógeno (tPA) (alteplasa)

Es el principal activador fisiológico en la sangre circulante, pero es un pobre activador del plasminógeno en ausencia de fibrina. Es sintetizado y liberado por las células endoteliales En la actualidad se obtiene por tecnología recombinante. Actúa directamente transformando el plasminógeno en plasmina.El $t_{½}$ es de 5 min.

Toxicidades de la terapia trombolítica. Hemorragias por 2 factores: la lisis de la fibrina en el trombo fisiológico en sitios de daño vascular y por el estado lítico sistémico como resultado de la formación sistémica de plasmina producen fibrinogenólisis y destrucción de otros factores de la coagulación (V y VIII).

La hemorragia cerebral es la más importante, aparece en 4 de cada 1 000 pacientes tratados y se observa con mayor frecuencia en mujeres de bajo peso, hipertensos, casos de accidentes cerebrovasculares previos y en los ancianos, el fibrinolítico que más lo produce es el tPA (alteplasa) y es menor el riesgo con estreptoquinasa y con anistreplasa.

La fibrinólisis rápida produce lesión por reperfusión rápida, lo que lleva a arritmias, fibrilación ventricular y bradicardia, esto se relaciona con una sobrecarga de calcio, y se produce una reoclusión, producto de una estenosis luminal residual, pues la persistencia del trombo residual constituye una superficie trombógena poderosa, o sea, la lisis con buenos resultados reexpone el sitio del trombo original, es decir la fisura de la placa, esto es fácilmente comprensible pero poco predecible.

Interacciones medicamentosas. Los bloqueadores beta adrenérgicos, la aspirina y los inhibidores de los receptores de glicoproteínas IIa/IIIb (abciximab) mejoran los resultados del tratamiento fibrinolítico. Estos 2 últimos administrados junto a los fibrinolíticos, aumentan la supervivencia de los pacientes y disminuyen el fenómeno de reoclusión, pues los agregados plaquetarios parecen participar en la reoclusión después de la trombólisis.

Contraindicaciones de la terapia trombolítica. Cirugía de menos de 10 días, incluye biopsia de órganos, puntura de vasos, traumas serios y resucitación cardiopulmonar; sangramiento gastrointestinal serio menos de 3 meses antes; HTA (presión arterial diastólica >110 mm Hg); sangramiento activo o desorden hemorrágico; AVE o proceso intracraneal activo; disección aórtica y pericarditis aguda.

Usos. Los medicamentos fibrinolíticos son utilizados fundamentalmente en el infarto agudo del miocardio, tromboembolismo pulmonar y las trombosis venosas profundas. La eficacia de la trombólisis está relacionada con el tiempo transcurrido, entre el comienzo del infarto miocárdico y el restablecimiento del flujo a través de la arteria coronaria ocluida, lo cual depende de la demora entre el comienzo de los síntomas y la aplicación del tratamiento.

Se han planteado otros usos como la isquemia arterial periférica y accidentes cerebrovasculares, pero esto requiere de ensayos clínicos apropiados. Además en hemorragias oculares donde se ha empleado la uroquinasa en dosis de 5 000 a 25 000 U en instilación directa y en oclusiones de *shunt* arteriovenoso 5 000 a 10 000 U disueltas en 1 mL de suero salino (Tabla 11.11).

Como la plasmina actúa sobre la fibrina de reciente formación antes de que el factor XIIIa la estabilice, estos medicamentos deben administrarse entre las 12 y 24 h siguientes a la formación del trombo para su efecto beneficioso.

No se han observado diferencias significativas en la respuesta terapéutica frente a los diferentes fibrinolíticos solo con el activador hístico del plasminógeno recombinante se produce una acción más rápida.

Tabla 11.11. Principales indicaciones y dosis de los fibrinolíticos más empleados

Indicaciones	Intervalo de validez	Fármaco	Pauta
Infarto agudo del miocardio	12 h	Estreptoquinasa	1 500 000 U/1h
		Anistreplasa	30 U/5 min
		rtPA	15 mg en bolo 0,75 mg/kg/30 min (máx. 50 mg) 0,50 mg/kg/60 min (máx 35 mg)
Tromboembolismo pulmonar	14 días	Estreptoquinasa	250 000 U como dosis inicial 100 000 U/hora durante 24 h
		Uroquinasa	4 400 U/kg como dosis inicial 4 400 U/kg/hora durante 12 h
		rtPA	100 mg/2 h en perfusión continua
Enfermedad tromboembólica venosa	7 días	Estreptoquinasa	250 000 U como dosis inicial 100 000 U/hora durante 48-72 h
		Uroquinasa	4 400 U/kg como dosis inicial 4 400 U/kg/hora durante 24-48 h

Fármacos antifibrinolíticos

En caso de presentarse un sangramiento por un efecto marcado de los agentes fibrinolíticos se utilizan los antifibrinolíticos:

1. Ácido epsilon aminocapróico (EACA).
2. Ácido tranexámico.

Su principal uso es como agente profiláctico en una dosis única después de un procedimiento dental y para uso sistémico se administra EACA por v.o. en dosis de 200 mg/kg (máximo 10 g) seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/kg cada 6 h (máximo 30 g en 24 h) por 5 o 7 días.

El ácido tranexámico se presenta en comprimidos de 500 mg. y ámpulas para vía i.v. 0,5 g/5 mL y se administra por v.o. a una dosis de 25 mg/kg cada 6 u 8 h por 5 o 7 días.

Son bien tolerados, solo se han reportado trastornos gastrointestinales.

Bibliografía

(2000): Manual de Merck CD.10aed., Edición del centenario.

"Nuevas perspectivas en terapia anticoagulante". Disponible en URL: http://www.iladibaupr.com/may00/htm/avhema.htm (accedido: 13/12/2001).

"Sangre. Anticoagulantes y trombolíticos". Base de datos 2001. Disponible en URL: http://www.medicentro.com.co/terapéutica-star/Sangre-anticoagulantes%20y%20Trombolíticos.htm (accedido: 15/11/2001).

Becker, R. (2001): "Hypercoagulability and anticoagulation" Chapter 70. Disponible en URL: http://www.merck.com (accedido: 12/10/2001).

Cue, M. (2001): "Agentes trombolíticos en el infarto agudo del miocardio". Disponible en URL: http://bvs.sld.cu/revistas/far/Vol29_2_95/far14295.htm (accedido: 12/10/2001)

El clopidogrel y la ticlopidina ¿Son mejores que la aspirina? Carta médica, Vol.37, No.8 mayo 2000. Disponible en URL: http://www.smu.org.uy/noticias /cm104/art13.htm (accedido: 14/10/2001).

Fernández, C.M., F. Ferrer, M.L. Lozano e I. Zuazo (1996): "Trombosis venosa". Rev. Medicine; 7(34):1507-11.

Florez, J. Farmacología humana. 3ra Edición. 1998 Masson, S.A. Barcelona. España. Pag. 780-810.

García, J.R. y T. Toledo (1996): "Fármacos fibrinolíticos". Rev. Medicine; 7(33): 1448-57.

Jean, K., N. Stephens y M. Stephens (1996): "Coagulation disorders". In Textbook of therapeutics. Drug and disease management. 6th. ed., pp. 245-284.

Martínez, F. (2001): "Fármacos fibrinolíticos". Rev. Medicine;8 (53): 2844-50.

O'Reilly, R. (1994): "Fármacos utilizados en los trastornos de la coagulación". En Bertran, G. Farmacología básica y clínica. Editorial El mundo moderno, 5ta ed., pp. 279-594.

Páramo, J.A., A. Aranguren, M.. Pérez-Salazar y B. Cuesta (2001): "Antiagregantes plaquetarios". Rev. Medicine Rev. Medicine;8 (53): 2823-2830.

Peter, M., H. Newman, H. y H. Chong (2000): "Heparin induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparine antibodies to platelets and the resultant platelet activation". Blood;96: 188-94. Disponible en URL: http://www.bloodjournal.org (accedido: 14/10/2001).

Rang, H.P., M.M., Dale y J.M. Ritter eds. (1999): "Haemostasis and thrombosis". In Pharmacology. Churchill Livinstone, Edimburgh, 4th. ed., pp. 310-327.

Rocha, E., J. Hermida, C. Panizo y J.A. Páramo (2001): "Tratamiento anticoagulante". Rev. Medicine;8(35):2835-43.

Silverstein, R.L. (1997): "Drugs affecting haemostasis". In Principles of Pharmacology. Basic concepts and clinical applications. Chapter 72 (CD-ROM).

Toledo, T. (1996): "Fármacos inhibidores de la función plaquetaria". Rev. Medicine;7(33):1458-66.

Vademecum Internacional. Edición 2001. MediMedia. SA. Disponible en URL: http://vademecum.medicom.es (accedido: 20/01/2002).



Capítulo 8

Insuficiencia cardíaca

Roxana Borroto Regalado

Introducción

La IC representa un complejo síndrome clínico, por lo general debilitante, progresivo e irreversible, al que están expuestos la mayoría de los pacientes cardíacos y en particular, los que padecen de enfermedad coronaria, HTA, valvulopatías o miocardiopatías. En los últimos 10 años se ha revelado como uno de los problemas de salud pública de mayor envergadura, ya que su incidencia y prevalencia continúan en aumento y afectan de 2 a 3 % de la población adulta, en los países occidentales de 8 a 10 % de la población mayor de 65 años, todo lo cual ha producido un impacto social, económico y humano, ya que supone una grave limitación de la calidad de vida del individuo que la padece. La incidencia aumenta de manera significativa con la edad y se comprobó que es de 1 y 10 % en las personas de 50 a 60 años y en los mayores de 80 años respectivamente.

Es por esto que se hace necesario abordar los aspectos más relevantes del tratamiento de la IC, con énfasis en su tratamiento farmacológico.

Concepto, fisiopatología y clasificación

La IC es un síndrome caracterizado por la presencia de síntomas y signos de congestión venosa pulmonar (disnea) y/o sistémica (edemas), o de bajo GC (intolerancia al ejercicio) y reducción de la longevidad, atribuibles a la disfunción mecánica de uno o de ambos ventrículos así como a alteraciones de la regulación neurohumoral.

Fisiopatológicamente la IC se presenta como consecuencia del deterioro de la función contráctil del ventrículo que produce una falla de bomba del corazón, lo cual, se traduce en disminución del GC; se produce además un desbalance entre demanda y aporte de oxígeno. Posteriormente se desencadenan mecanismos compensatorios, como la dilatación e hipertrofia ventricular (cardiomegalia), el aumento de la actividad simpática con aumento de la FC, de la RVP y del tono venoso y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

En los últimos años se ha incrementado el conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y estos nuevos avances han condicionado la reevaluación de las opciones de tratamiento farmacológico con el objetivo de mejorar la calidad de vida, disminuir la morbilidad y aumentar la supervivencia de estos pacientes.

Inicialmente se pensaba que la principal causa de la IC era la retención hídrica, por lo que los pilares del tratamiento lo constituyeron los diuréticos y los digitálicos. Más tarde se concibió la enfermedad como un trastorno hemodinámico, con lo cual, pasaron a desempeñar un papel de primera línea los vasodilatadores periféricos y los agentes inotrópicos positivos, sin embargo, más tarde se comprobó que estos últimos estaban relacionados con un aumento de la mortalidad a pesar de producir beneficios clínicos y hemodinámicos.

En las últimas décadas el interés se centró en la activación patológica de diversos sistemas neurohumorales que caracteriza a la enfermedad, entre ellos el SRAA. Este nuevo hallazgo orientó el tratamiento hacia el uso de fármacos que actuaban sobre este sistema, en particular hacia los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina I en angiotensina II (IECA), los cuales pasaron a ser el tratamiento de elección. En la actualidad se evalúan los antagonistas del receptor de la angiotensina II (AAII) en estudios a gran escala para determinar su eficacia en la IC e incluso la combinación con IECA, lo cual produciría un bloqueo secuencial en el SRAA.

De la misma forma se reevaluó el papel de los betabloqueadores, los que hasta ese momento se contraindicaban en la IC por sus acciones depresoras sobre la función cardíaca, por lo que pasaron a ser recomendados, sobre todo los agentes no selectivos, para bloquear los mecanismos neurohumorales activados patológicamente.

En estos momentos se investigan los mecanismos moleculares y celulares de la IC y si la apoptosis (muerte progresiva programada de los miocitos) es responsable de la progresión de la enfermedad y de la disfunción cardíaca que origina la muerte del paciente. En la figura 8.1 se presenta el algoritmo que describe la fisiopatología de la IC.

Con tales avances del tratamiento de la IC ahora se sabe que es posible revertir el proceso que durante mucho tiempo se consideró irreversible.

Antes de comenzar el tratamiento de la IC es necesario un diagnóstico clínico acertado y la clasificación correcta de esta, factores imprescindibles para orientar la estrategia terapéutica.

La IC puede clasificarse de diversas formas, atendiendo al criterio empleado:.

1. Según la alteración inicial de la función del músculo cardíaco:
   a) Sistólica cuando el fenómeno primario es la disminución del GC por deterioro de la función contráctil. Se caracteriza, en general, por el deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la dilatación de la cavidad (cardiomegalia).
   b) Diastólica cuando se produce una dificultad en el llenado ventricular por deterioro de la relajación (o por obstrucción mecánica al flujo sanguíneo), con la función sistólica conservada. Esta situación se define por la existencia de congestión pulmonar (y/o sistémica) con FEVI normal.

   Los avances en el conocimiento de la enfermedad han aconsejado introducir el término de disfunción ventricular sistólica asintomática, también conocida como IC latente, que hace referencia a las etapas del proceso en que todavía no se producen síntomas, lo cual no significa que no se estén produciendo las alteraciones que conducen al deterioro progresivo de la contractilidad del miocardio.
2. Según su situación funcional, la *New York Heart Association* (NYHA) estableció una clasificación basada en el grado en que la IC afecta la actividad física del paciente, definiendo 4 clases sobre la base de la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis con respecto a la presencia y severidad de la disnea. Así se distinguen:
   a) Clase funcional I: no se producen síntomas durante la actividad ordinaria. No hay limitación de la actividad física.
   b) Clase funcional II: el paciente tolera la actividad ordinaria, pero existe una ligera limitación de la actividad física, aparece disnea con esfuerzos intensos.
   c) Clase funcional III: la actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la ordinaria, está notablemente limitado por la disnea.
   d) Clase funcional IV: el paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

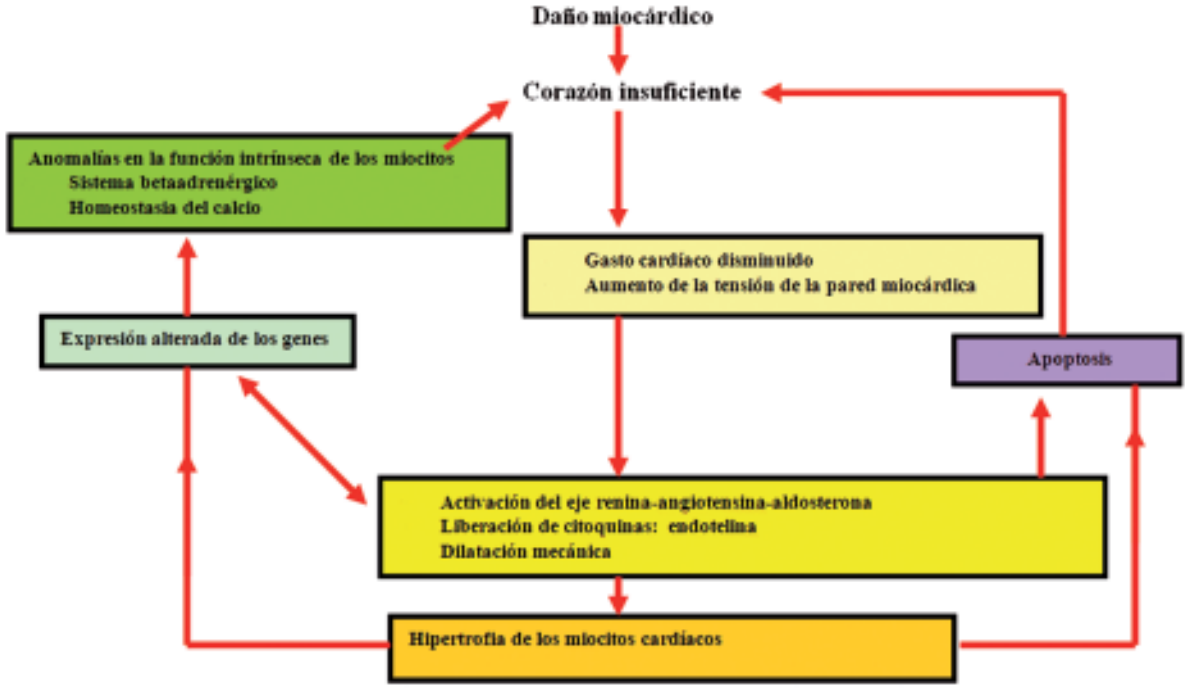


Fig. 8.1. Algoritmo que describe la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.

La clasificación funcional tiene un importante valor pronóstico y se utiliza como criterio decisivo en la elección de determinadas intervenciones terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas. La evaluación periódica de la clase funcional permite seguir la evolución y la respuesta al tratamiento.

Otros criterios utilizados para clasificar la IC:

1. Según el grado de expresión clínica de la enfermedad: compensada, descompensada, inestable, refractaria y terminal.
2. Según el circuito venoso que se congestiona: izquierda, derecha o mixta.
3. Según la rapidez de instauración de los síntomas: IC crónica (también denominada IC congestiva), edema agudo de pulmón y *shock* cardiogénico. El término IC aguda no es tan apropiado como los de edema agudo de pulmón y *shock* cardiogénico, por lo que no se recomienda su uso.
4. Según su etiología, dependiendo de las diferentes cardiopatías que actúan como causa inicial de la disfunción ventricular. La cardiopatía coronaria y la HTA son responsables, de forma aislada o combinada, de 80 % de los casos de IC crónica. A estas causas principales les siguen en orden de frecuencia las lesiones valvulares o congénitas (aproximadamente 10 %) y los diversos tipos de miocardiopatías (aproximadamente 5 %).

Objetivos del tratamiento:

1. Aliviar los síntomas y mejorar la tolerancia al ejercicio.
2. Prevenir la progresión de la enfermedad.
3. Mejorar la calidad de vida.
4. Prevenir las complicaciones, las exacerbaciones agudas y las hospitalizaciones.
5. Disminuir la morbilidad.
6. Disminuir la mortalidad.

De todos ellos, el de mayor relevancia en la actualidad, es prevenir la progresión de la IC mediante el bloqueo de las respuestas neurohumorales tempranas que resultan en una adaptación inadecuada, interviniendo tan pronto se detecte la enfermedad, independientemente de que esta sea sintomática o no. La utilidad del tratamiento en esta fase temprana se ha comprobado.

El método más práctico para detectar tempranamente la IC consiste en vigilar estrechamente a los pacientes que presentan factores de riesgo como infarto del miocardio en la evolución o antecedentes del este, HTA mal controlada, diabetes mellitus, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y edad mayor de 65 años.

Se señalan 3 modalidades de tratamiento de la IC:

1. Tratamiento no farmacológico que se aplica a todos los pacientes y se considera tan importante para mantener la estabilidad como las medicaciones comúnmente usadas. Estas medidas no farmacológicas pueden ser:
   a) Medidas no farmacológicas dirigidas y controladas por el médico que comprenden la eliminación de los hábitos tóxicos (tabaquismo e ingestión de bebidas alcohólicas), la reducción del peso corporal (0,5 kg/semana), la orientación de medidas dietéticas para el control de la hiperlipidemia y la diabetes mellitus si están presentes. Evitar medicamentos no recomendados en la IC por retener agua y sal como los esteroides y los AINE y otros asociados con incremento del riesgo de muerte en pacientes con IC, entre ellos, los antagonistas del calcio con excepción de la amlodipina y los agentes antiarrítmicos clase I.
   b) Medidas no farmacológicas controladas por el paciente que se refieren a la restricción de sal dietética (no más de 3 g/día) y de líquidos (no más de 2 L/día), a la medición diaria del peso corporal para detectar rápidamente si se produce retención de líquido (un aumento del peso corporal de 3 lbs en 24 h es un indicador de que se necesita iniciar el tratamiento con diuréticos o aumentar la dosis si ya se están administrando) y a la realización de ejercicios isométricos (caminar, nadar, montar bicicleta y ejercicios aerobis).
2. Tratamiento farmacológico que incluye 2 grupos de fármacos:
   a) Fármacos con probada eficacia y recomendados para todos los pacientes con IC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo: IECA, betabloqueadores, diuréticos y digitálicos.
   b) Medicamentos a considerar en subgrupos de pacientes con IC como vasodilatadores (hidralazina y dinitrato de isosorbide), bloqueadores del receptor de la angiotensina (losartán), espironolactona, amiodarona, warfarina, estatinas y antihipertensivos.
3. Tratamiento quirúrgico que se aplica solo a pacientes específicos y muchos de los procedimientos quirúrgicos están aún en fase experimental. Entre ellos, se encuentra la cirugía de válvula mitral, revascularización coronaria, remodelado ventricular, cardiomioplastia, implantación de dispositivo desfibrilador-cardioversor, corazón artificial y transplante cardíaco.

En este capítulo se abordará el tratamiento farmacológico de la IC presentando una revisión actualizada de los medicamentos que han probado su eficacia para disminuir la sintomatología, los reingresos y la mortalidad por esta enfermedad, así como de aquellos fármacos que aunque no disminuyen la mortalidad se emplean en algunas situaciones.

Clasificación

Para clasificar los medicamentos que se emplean en el tratamiento de la IC se agruparán según la acción fundamental por la que se emplean y con la que contribuyen al alivio de los síntomas o a frenar la progresión de la enfermedad.

Medicamentos empleados en el tratamiento de la IC según su acción:

1. Medicamentos que reducen la precarga y el volumen intravascular:
   a) Diuréticos.
      - Del asa:
        • Furosemida.
      - Tiacídicos:
        • Hidroclorotiazida.
        • Clortalidona.
        • Metolazona.
      - Ahorradores de potasio:
        • Espironolactona.
2. Medicamentos que inhiben los mecanismos neurohumorales activados en la IC:
   a) IECA:
      - Captopril.
      - Enalapril.
      - Lisinopril.
      - Ramipril.
   b) Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II):
      - Losartán.
      - Candesartán.
      - Valsartán.
   c) Bloqueadores de receptores beta adrenérgicos:
      - Carvedilol.
      - Bisoprolol.
      - Metoprolol.
3. Medicamentos que aumentan la fuerza de contracción del corazón:
   a) Inotrópicos glucósidos:
      - Digoxina.
4. Medicamentos utilizados en diferentes situaciones clínicas que acompañan a la IC:
   a) Vasodilatadores:
      - Hidralazina.
      - Dinitrato de isosorbide.
   b) Antiarrítmicos:
      - Amiodarona.
   c) Inotrópicos no glucósidos
      - Dobutamina.
   d) Anticoagulantes:
      - Warfarina.
   e) Hipolipemiantes:
      - Estatinas.

Fármacos

Se abordan los medicamentos según el orden de prioridad establecido en el tratamiento actual de la IC.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Este grupo terapéutico constituye la piedra angular del tratamiento de la IC en todas sus fases de severidad, aún en la disfunción ventricular asintomática (FEVI < 35 %), siempre y cuando no estén contraindicados, en dosis adecuadas para prolongar la supervivencia.

Se consideran de primera elección en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo luego de un infarto del miocardio y para prevenir la progresión de la nefropatía diabética, así como en el tratamiento de la HTA (ver capítulo correspondiente).

Los IECA surgieron a partir del hallazgo efectuado por Erdos en 1975, de que la enzima conversora de angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de angiotensina I (relativamente inactiva) en angiotensina II (vasoconstrictor potente) es idéntica a la quininasa II que degrada a la bradiquinina (Fig. 8.2).

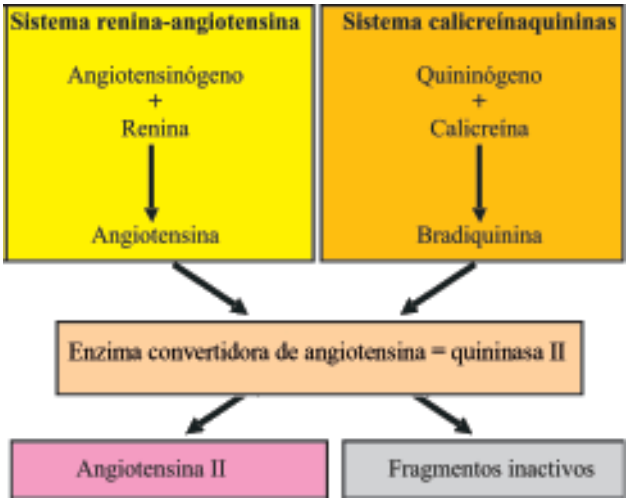


Fig. 8.2. Papel de la enzima conversora de angiotensina o quininasa II en los sistemas renina-angiotensina y calicreína-quininas.

A partir de este momento se comenzó la síntesis industrial de los primeros análogos peptídicos, seguida de la síntesis por ingeniería molecular de numerosos compuestos que suman en la actualidad alrededor de 20. En la tabla 8.1 aparece la clasificación de los IECA según su grupo químico.

Tabla 8.1. Clasificación de los IECA según su grupo químico

Sulfhidrílicos	Carboxílicos	Fosfóricos
Captopril	Enalapril	Fosinopril
Alecepril	Ramipril	Ceranapril
Zofenopril	Perindopril	
	Quinapril	
	Cilazapril	
	Benazepril	
	Delapril	
	Spirapril	
	Lisinopril	
	Trandolapril	

De todos los IECA disponibles solo 6 compuestos (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril y trandolapril) se han aprobado por la FDA para el tratamiento de la IC.

Mecanismo de acción. Los IECA inhiben la producción de angiotensina II que como se ha dicho es un potente vasoconstrictor que favorece la retención de agua y sal a través de la estimulación de aldosterona y estimula además el factor de crecimiento del músculo liso y del músculo cardíaco; paralelamente aumentan las concentraciones de bradiquinina, sustancia vasodilatadora, debido a la inhibición de su degradación. Se ha demostrado que la bradiquinina, ejerce efectos beneficiosos asociados con la liberación de prostaciclina (PgI_2) y óxido nítrico del endotelio vascular, los cuales, pudieran contribuir a los efectos hemodinámicos positivos de los IECA. Por otra parte, en la misma medida que la angiotensina II estimula la liberación de noradrenalina e inhibe su recaptación, los IECA mejoran la densidad de receptores β, modifican la FC, la función de los barorreceptores y la función autonómica, incluyendo el tono vagal. También se ha comprobado que inhiben al péptido vasoactivo endotelina 1, el cual posee acciones antinatriuréticas y mitogénicas que empeoran la IC y se encuentra elevado en el plasma y los tejidos de pacientes con IC y gran afectación hemodinámica.

Este mecanismo de acción tiene la desventaja de que no bloquea completamente los efectos de la angiotensina II, la cual continúa sintetizándose por vías no ECA y aumenta a valores similares o mayores a los del pretratamiento debido a la mayor disponibilidad de angiotensina I. Además, el aumento de los niveles de bradiquinina limita el tratamiento en algunos casos debido a la aparición de tos seca en los tratados.

Acciones farmacológicas. Los beneficios neurohumorales y hemodinámicos de los IECA en la IC incluyen la disminución de la RVP, el aumento del GC y la disminución de los niveles de noradrenalina, aldosterona y arginina-vasopresina.

La acción vasodilatadora inicial mediada por la bradiquinina produce una disminución de la poscarga, mejora el vaciamiento ventricular y aumenta el GC.

El tratamiento a largo plazo produce un efecto antitrófico que impide la remodelación, proceso que ocurre luego de un evento inflamatorio, tóxico o isquémico que produce muerte celular (un infarto del miocardio), o durante la sobrecarga hemodinámica del miocardio (en la estenosis aórtica). La remodelación puede ocurrir a pesar de la hipertrofia inicial de los miocitos viables, la cual ayuda a mantener la volemia y el GC. Si esta hipertrofia no puede mantener estas funciones, el ventrículo izquierdo comienza a dilatarse y produce eventualmente disfunción ventricular izquierda. La remodelación ventricular es inicialmente adaptativa y ayuda a preservar la función cardíaca y la presión del ventrículo izquierdo, pero si este proceso continúa, puede conducir a dilatación adicional e hipertrofia, disminuir la función sistólica y diastólica e iniciar las manifestaciones clínicas de la IC. Esto justifica el uso de IECA, luego del infarto del miocardio para evitar la remodelación secundaria y la evolución hacia la IC.

Los efectos beneficiosos de los IECA ocurren independientemente de los niveles de angiotensina II, como se puede comprobar en pacientes con disfunción ventricular asintomática, en los cuales aún no se ha activado sistémicamente el SRA y sin embargo, el tratamiento con IECA mejora la FEVI. Se piensa que este efecto es mediado parcialmente por la síntesis de prostaglandinas inducida por quininas.

Farmacocinética. Todos los compuestos de este grupo tienen características farmacocinéticas similares, con algunas variaciones en relación con el grado de liposolubilidad, que determina la capacidad del medicamento de penetrar en algunos tejidos. Por ejemplo, el enalapril es hidrofílico, por lo que no atraviesa la barrera hematoencefálica y no inhibe a la ECA en el LCR, mientras que el ramipril sí lo hace. Todos atraviesan fácilmente la barrera placentaria y pasan a la leche materna. La absorción gastrointestinal luego de la administración oral es adecuada; para lograr esto, algunos de los IECA se administran en forma de profármacos como el ramipril, enalapril, fosinopril y trandolapril. Una vez absorbidos se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas. Los que se consideran profármacos son hidrolizados en el hígado al

medicamento activo (ramiprilato, enalaprilato, fosinoprilato y trandolaprilato). Se excretan en su mayor parte por el riñón y en menor grado por las heces fecales. No se conoce si la fracción excretada en las heces fecales, es la parte del fármaco que no se absorbe o la que se excreta a través de la bilis.

Efectos indeseables. El más común de los IECA es la tos seca persistente, la cual es un efecto colateral, ya que se relaciona con la acumulación de bradiquinina en los pulmones. Este efecto se presenta en casi el 39 % de los pacientes tratados con IECA; es más frecuente en las mujeres y en personas no fumadoras, así como en los pacientes que utilizan dosis elevadas de IECA. Es necesario conocer si la tos se debe al medicamento, o a una descompensación de la IC. Para esto se debe realizar un examen físico con exploración pulmonar, así como rayos X de tórax en los casos complicados cuando sea necesario; si se detecta presencia de líquido en los pulmones, será necesario prescribir un diurético y aumentar la dosis de IECA. Si la tos es seca y no productiva y no existe retención de líquido, indica que se debe al efecto colateral del medicamento, y la conducta a seguir puede ser la reducción de la dosis o la sustitución por otro fármaco de la misma familia. Algunos ensayos clínicos han demostrado que el cromoglicato de sodio puede controlar la tos producida por IECA.

La hipotensión postural es otro efecto adverso frecuente, sobre todo relacionado con la primera dosis en particular en pacientes que han sufrido depleción de volumen e hiponatremia por el uso de diuréticos. Se consideran factores de riesgo para la hipotensión postural los ancianos, las obstrucciones de aorta o ventrículo izquierdo, la estenosis de la arteria renal, la IC severa, el daño renal (tasa de filtración glomerular < 30 mL/min), antecedentes de hipotensión postural, la depleción de volumen y la hiponatremia).

Debido a que disminuye el nivel de aldosterona durante el tratamiento crónico con IECA, pudiera producirse hiperpotasemia si se asocian a diuréticos ahorradores de potasio.

Entre otros efectos adversos que pueden presentarse durante el tratamiento están la cefalea, el edema angioneurótico (poco frecuente pero grave, más común en pacientes de la raza negra) (Figs. 8.3 y 8.4), la disgeusia, la trombocitopenia, las reacciones alérgicas que van desde el *rash* cutáneo hasta el edema de la glotis, la impotencia y el daño de la función renal con azotemia.



Fig. 8.3. Vista lateral del angioedema por IECA.



Fig. 8.4. Vista frontal del angioedema por IECA.

Esto último puede suceder en pacientes con alteración en la perfusión renal por estenosis de la arteria renal, IC o diabetes mellitus, o que están bajo tratamiento diurético intensivo, o que presentan daño renal preexistente; según la experiencia acumulada en casi 30 años de uso de estos medicamentos es poco probable que provoquen un daño permanente en el parénquima renal.

Aunque las concentraciones séricas del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y de la creatinina pueden aumentar ligeramente por las alteraciones en la filtración glomerular, estos cambios son reversibles. En un paciente con riesgo de que el uso de IECA produzca daño en la función renal es necesario chequear las concentraciones del BUN y de la creatinina antes y durante el tratamiento, para determinar si se debe continuar el tratamiento o suspenderlo. La elevación rápida o sostenida de 20 % o más sobre la concentración basal obliga a suspender el tratamiento.

A veces se adopta una actitud conservadora al prescribir estos fármacos, tal vez por la preocupación de provocar hipotensión postural o aumentar la concentración de creatinina. Si la hipotensión postural no produce síntomas no hay que preocuparse. Por otra parte, no se debe suspender el medicamento si la concentración de creatinina aumenta de 1,3 a 1,8 mg/dL. Si la concentración aumenta rápido en forma notoria (...) se aconseja suspender el medicamento y evaluar al paciente para buscar un padecimiento renal subyacente, como la estenosis bilateral de la arteria renal.

Interacciones. Los suplementos de potasio y los diuréticos ahorradores de potasio pueden producir hiperpotasemia al asociarse a IECA. La hipotensión puede potenciarse si los IECA se asocian a diuréticos y otros agentes antihipertensivos como betabloqueadores y antagonistas adrenérgicos, así como con anestésicos generales, con el peligro de hipotensión marcada antes, durante y tras una intervención quirúrgica. Los AINE pueden antagonizar las acciones de los IECA y aumentar el riesgo de insuficiencia renal que tiene el empleo de estos medicamentos. Todos los IECA pueden aumentar los niveles de litio.

Usos. ICC. Los IECA se han evaluado en unos 40 ensayos clínicos controlados con placebo que han incluido a más de 7 000 pacientes. En todos ellos, se ha comprobado que estos medicamentos retrasan la progresión de la enfermedad, mejoran la tolerancia al ejercicio, la sintomatología y la calidad de vida y, disminuyen los casos de consulta de urgencia por falla cardíaca. Estos beneficios se han observado en pacientes de uno y otro sexos, en todos los estadios de severidad de la IC, con enfermedad coronaria y sin ella, y en ancianos. Entre estos ensayos se citan el C*ooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS I), el *Study of left ventricular disfunction (SOLVD), vasodilator heart failure tria*l (V-HeFT). El *Survival and ventricular enlargement* (SAVE), el *Trandolapril cardíac evaluation* (TRACE) y el estudio *Acute infarction ramipril efficacy* (AIRE), los cuales mostraron disminución de la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica luego de infarto del miocardio.

Un metaanálisis de 32 estudios aleatorios con 7 105 pacientes mostró una disminución de 23 % ($p<0,001$) en la mortalidad total y 35 % ($p<0,001$) en la meta combinada de hospitalización o muerte por falla cardíaca.

En un metaanálisis publicado recientemente en el que se compilaron los datos de los estudios SOLVD, SAVE, AIRE y TRACE (12 763 pacientes) se reveló que la administración de IECA en pacientes con disfunción ventricular o IC con infarto del miocardio reciente o sin él, reduce en 28 % las tasas de mortalidad, hospitalización e infarto por falla cardíaca.

Hipertensión arterial. Ver tema correspondiente.

Precauciones y contraindicaciones. Precauciones. Los pacientes con depleción hidrosalina, alteración de la función hepática o renal, pacientes bajo tratamiento de diálisis, estenosis de la arteria renal, ancianos, cardiomiopatía hipertrófica, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente. La función renal y el potasio sérico deben ser monitoreados en diabéticos. Primer trimestre del embarazo (categoría C) y lactancia. Se debe descontinuar de inmediato si aparece edema angioneurótico o edema de la glotis.

Contraindicaciones. Al uso de IECA los antecedentes de edema angioneurótico por IECA, la insuficiencia renal anúrica, el 2do. y el 3er. trimestres del embarazo (categoría D), el aumento excesivo de las concentraciones de creatinina sérica o potasio y la estenosis bilateral de la arteria renal.

Presentación, vías de administración y dosis. Para desarrollar estos aspectos se hace referencia los IECA que hasta el momento están aprobados por la FDA para ser usados en el tratamiento de la IC en todos sus grados y en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, después del infarto del miocardio: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril y trandolapril.

Las dosis recomendadas para la IC se han obtenido de los resultados de los numerosos ensayos clínicos realizados en este campo.

El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas, seguidas de un incremento gradual según la tolerancia, teniendo en cuenta que con dosis más altas aumenta la supervivencia y disminuye la necesidad de hospitalización, como se demostró en fecha reciente en el estudio *Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival* (ATLAS).

No se aconseja el uso de IECA por vía i.v., aun en pacientes que han sufrido infarto del miocardio, pues se ha visto que la administración por esta vía conlleva el riesgo de hipotensión. Solo se justifica el uso de la vía i.v. en aquellos pacientes infartados que estén expuestos al riesgo de expansión del infarto y a la remodelación (en infartos grandes), pero debe evitarse su combinación con estreptoquinasa por el peligro de hipotensión.

Por lo tanto, la vía de administración recomendada en la mayoría de los casos es la oral. En pacientes que han sufrido un infarto y presentan signos de disfunción ventricular, el tratamiento con IECA por v.o. debe comenzarse precozmente en los primeros 3 a 14 días después del infarto. En la tabla 8.2 se muestran las dosis recomendadas y la presentación de los IECA señalados.

Recomendaciones para el uso de IECA en la IC:

1. Suspender suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio.
2. Suspender los diuréticos 24 h antes de la primera dosis.
3. Sentar o acostar al paciente 2-4 h después de la primera dosis.
4. Iniciar el tratamiento con bajas dosis.
5. Chequear los síntomas, la presión sanguínea, la hemodinámica y los electrólitos a las 2 semanas de iniciar el tratamiento.
6. Chequear los parámetros anteriores luego de cada aumento de dosis.
7. Aumentar la dosis a menos que se eleven las concentraciones de creatinina sérica por encima de 200 µmol/L y de potasio sérico por encima de 50 mmol/L.
8. Si el paciente es de alto riesgo, hospitalizarlo para iniciar el tratamiento.

Diuréticos

Los diuréticos son esenciales para el alivio sintomático de la IC, por lo que se consideran medicamentos de primera línea, en particular en presencia de edema y congestión pulmonar, signos que ningún otro medicamento controla de forma más adecuada y rápida que un diurético. Aunque es indiscutible su utilidad en pacientes con disfunción ventricular y evidencias de retención de líquidos, no se deben usar en monoterapia, sino combinados con IECA y betabloqueadores, ya que no existen evidencias directas de que los diuréticos del asa o las tiazidas produzcan beneficios pronósticos en pacientes con IC, o sea, no impiden la progresión de la enfermedad, ni disminuyen la mortalidad. Con respecto a la espironolactona, diurético ahorrador de potasio de poca potencia, existen resultados positivos en este sentido, ya que ha demostrado disminuir la mortalidad al combinarse con IECA en estudios controlados con placebo.

Comúnmente los diuréticos que se emplean en la enfermedad cardiovascular se clasifican según el sitio de la nefrona en el que actúan, el cual se relaciona también con la potencia de acción diurética, por lo que se pueden dividir en 3 grupos:

1. Diuréticos del asa de Henle (de gran potencia):
   a) Derivados de las sulfonamidas:
      - Furosemida.
      - Bumetanida.
      - Piretanida.
      - Azosemida.
   b) Derivados del ácido fenoxiacético:
      - Ácido etacrínico.
   c) Derivados de las sulfonilureas:
      - Torasemida.
   d) Con otras estructuras:
      - Muzolimida.

Tabla 8.2. Dosis diarias recomendadas y presentación de los IECA en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Dosis mantenimiento (mg)	Presentación (mg)
Captopril	6,25	25-50**	Tabletas: 12,5; 25;, 50 y 100
Enalapril	2,5	10*	Tabletas: 2,5; 5; 10 y 20
Lisinopril	2,5	5-20	Tabletas: 2,5; 5; 10; 20; 30 y 40
Quinapril	2,5-5	5-10*	Tabletas: 5; 10; 20 y 40
Perindopril	2	4	Tabletas: 2; 4 y 8
Ramipril	1,25-2,5	2,5-5*	Cápsulas: 1,25; 2,5; 5 y 10
Trandolapril	0,5	2-4	Tabletas: 1; 2 y 4

* 2 veces al día.
** 3 veces al día.

2. Diuréticos que actúan en el tubo contorneado distal (TCD) (de potencia intermedia):
   a) Tiazidas y compuestos sulfonamídicos relacionados:
      - Hidroclorotiazida.
      - Clorotiazida.
      - Politiazida.
      - Ciclotiazida.
      - Bendroflumetiazida.
      - Benztiazida.
      - Meticlotiazida.
      - Triclorometiazida.
   b) Congéneres (variantes heterocíclicos del núcleo tiacídico básico):
      - Clortalidona.
      - Indapamida.
      - Metolazona.
      - Quinetazona.
3. Diuréticos que actúan en el TCD y tubo colector (de menor potencia):
   a) Ahorradores de potasio:
      - Antagonistas de la aldosterona: espironolactona.
      - Inhibidores de los canales renales de sodio: triamtereno y amilorida.

Nociones básicas sobre los diuréticos

La reabsorción de sodio en la nefrona se realiza principalmente en el tubo contorneado proximal (TCP), sitio donde habitualmente no se puede interferir con el uso de diuréticos. En segundo lugar, la reabsorción ocurre en el segmento o rama ascendente del asa de Henle (porción gruesa) en donde se reabsorbe el 25 % del sodio filtrado (no se reabsorbe agua). En tercer lugar se produce reabsorción en el TCD y parte proximal del tubo colector en una proporción de 5 y 3 % respectivamente. Los diuréticos del asa actúan a nivel del segmento ascendente del asa de Henle, las tiazidas a nivel del TCD y los ahorradores de potasio a nivel del TCD y parte proximal del tubo colector (Fig. 8.5).

Como resultado de la acción de estos fármacos se interfiere el intercambio iónico en las distintas porciones de la neurona, por lo que los diuréticos que actúan a nivel del asa de Henle o segmentos proximales del TCD, aumentan la eliminación de sodio y potasio y los que actúan a un nivel más distal interfieren el proceso regulado por la aldosterona en el que se intercambia sodio por potasio, de ahí el nombre de ahorradores de potasio.

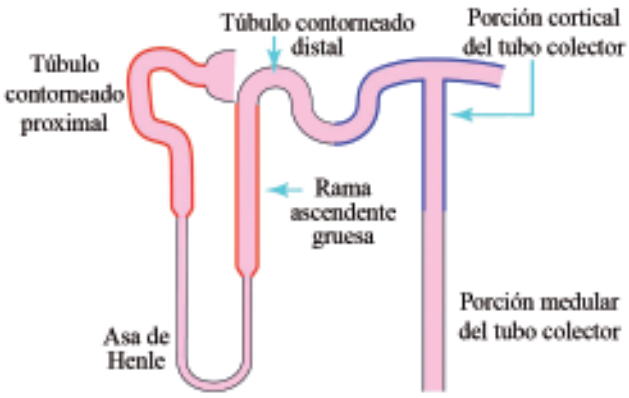


Fig. 8.5. Sitios de acción de los diuréticos.

Mecanismo de acción diurético. Todos los diuréticos, excepto la espironolactona se eliminan inalterados por el riñón. Llegan al sitio de acción, que por lo general es un canal transportador de sodio en la rama ascendente del asa de Henle o en el TCD, se fijan al lado luminal de la célula tubular y allí inhiben el canal transportador. Por tanto, no ejercen ningún mecanismo intracelular.

La espironolactona, por el contrario, se metaboliza a una sustancia activa: canrenona, la cual es responsable del efecto diurético. Su mecanismo es intracelular, pues interfiere la acción de la aldosterona sobre el ARN que lleva información a los ribosomas para que se sintetice una proteína responsable del intercambio sodio-potasio a nivel renal.

Mecanismo de acción en la IC. Tiene 2 componentes: la acción directa sobre la resorción de solutos y agua a nivel de la neurona lo que contribuye a disminuir los síntomas congestivos y los efectos hemodinámicos dados por la disminución de la presión de llenado ventricular (precarga), lo cual contrarresta la dilatación de las cavidades cardíacas. Con relación a esto último se ha comprobado que los diuréticos del asa, en particular la furosemida, aumentan en forma aguda la capacitancia venosa sistémica, lo que beneficia a los pacientes con edema pulmonar aun antes de que se produzca la diuresis. Este efecto puede estar mediado por las prostaglandinas y requiere una función renal óptima.

Acciones farmacológicas. Sobre los electrólitos. Los diuréticos del asa aumentan la excreción de sodio, cloro y potasio e inhiben la reabsorción de calcio y magnesio. Los que tienen un grupo sulfonamida poseen una débil actividad inhibidora de la anhidrasa carbónica y aumentan la excreción de fosfato. En forma

aguda aumentan la excreción de ácido úrico y a largo plazo la reducen. Los diuréticos tiacídicos aumentan la excreción de sodio, cloro y potasio, además del fosfato y el bicarbonato. A largo plazo, disminuyen la excreción de calcio (efecto beneficioso para contrarrestar la osteoporosis en ancianos). Aumentan ligeramente la excreción de magnesio, y pueden producir deficiencia de magnesio en ancianos tratados por tiempo prolongado. Tienen un efecto similar que los diuréticos del asa sobre la excreción de ácido úrico. Los ahorradores de potasio disminuyen la excreción de potasio, hidrógeno, calcio y magnesio y aumentan la de sodio y cloruro. En forma crónica pueden reducir la excreción de ácido úrico.

Sobre la hemodinámica renal. Los diuréticos del asa aumentan el flujo sanguíneo renal total y lo redistribuyen hacia la corteza, mecanismo en el que están implicadas las prostaglandinas y de esta forma los AINE atenúan la acción diurética de estos fármacos. Por esta acción están indicados en pacientes con disminución de la función renal y tasa de filtración glomerular < 30 mL/min.

La mayoría de las tiazidas no alteran el flujo sanguíneo renal y solo en forma variable reducen la velocidad de filtración glomerular debido a incrementos en la presión intratubular. Por este motivo, no se deben administrar a pacientes con trastornos de la función renal y disminución de la tasa de filtración glomerular con excepción de la indapamida y la metolazona, las cuales no disminuyen la filtración glomerular. Los diuréticos ahorradores de potasio no producen efectos significativos sobre la hemodinámica renal.

Otras acciones. Los diuréticos del asa pueden alterar la composición electrolítica de la endolinfa en el oído interno, lo cual puede contribuir a la ototoxicidad inducida por estos medicamentos. Altas concentraciones de espironolactona interfieren con la biosíntesis esteroidea, lo cual ha limitado su papel en la clínica.

Farmacocinética. Las principales características farmacocinéticas se destacan en la tabla 8.3.

Tabla 8.3. Diuréticos empleados en la insuficiencia cardíaca. Farmacocinética y principales efectos indeseables

Diuréticos	Inicio de acción (min)	Efecto máximo (h)	Duración de acción (h)	Efectos indeseables
Diuréticos del ASA				Hipovolemia
				Hipopotasemia
Furosemida oral	20-60	1-2	4-6	Hiponatremia
Furosemida intravenosa	2	0,5	2	Hipomagnesemia,
Ácido etacrínico	30	2	6-8	Ototoxicidad (DA)*
Torasemida oral	20-60	1-2	6-8	Hipofosfatemia
Torasemida intravenosa	60	Depende de la dosis	No disponible	Alteraciones del calcio**
				Hiperlipemia
Tiazidas				Hiperuricemia
Hidroclorotiazida	120	4	6-12	Hiperglicemia
Clortalidona	120	2	48-72	Fotosensibilidad
Metolazona	60	2	12-24	Espasmos musculares
				Parestesias
Ahorradores de potasio				Hiperpotasemia
				Ginecomastia
Amilorida	60-12	6-10	24	Impotencia, amenorrea
Espironolactona	24-48	48-72	+72	*Rash* cutáneo, cefalea, confusión y úlcera péptica

* Diuréticos del asa, especialmente, ácido etacrínico, por este motivo solo se recomienda administrar en pacientes alérgicos a las sulfonamidas. La ototoxicidad por lo general es reversible y es más frecuente cuando se emplea la vía intravenosa rápida.

** Los diuréticos del asa producen hipocalcemia, mientras que las tiazidas producen hipercalcemia, por esta acción ellas son útiles en pacientes con osteoporosis.

Efectos indeseables. Diuréticos del asa y tiazidas. Desequilibrio hidroelectrolítico. La mayoría de los efectos adversos se deben a trastornos del balance hidroelectrolítico. Su empleo descuidado puede causar severa depleción de sodio corporal total, lo cual se expresa en hiponatremia y/o depleción del volumen de líquido extracelular, asociado con hipotensión, disminución de la velocidad de filtración glomerular, colapso circulatorio, episodios tromboembólicos y encefalopatía hepática en pacientes con hepatopatías. Además, el aumento de la concentración de sodio en el túbulo distal secundario a la acción de estos diuréticos, sobre todo cuando se asocia con activación del sistema renina-angiotensina produce un aumento en la excreción de potasio e hidrógeno, causando alcalosis hipoclorémica. Si no hay un aporte dietético suficiente de potasio, puede producirse hipopotasemia e inducir arritmias cardíacas, en particular en pacientes tratados con digitálicos. El aumento en la excreción de magnesio puede ocasionar hipomagnesemia, un factor de riesgo para las arritmias cardíacas. Con relación a este desequilibrio electrolítico ha crecido la atención por ser un contribuyente potencial a la morbilidad cardiovascular en pacientes con IC. Los factores de riesgo para desarrollar hipomagnesemia son: ingestión insuficiente (ancianos) y excreción aumentada: por uso de diuréticos u otros fármacos como etanol, anfotericina B, aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina) y digitálicos. Los diuréticos del asa producen hipocalcemia que se relaciona con nefrocalcinosis y nefrolitiasis, mientras que las tiazidas, al disminuir la excreción de calcio producen hipercalcemia, lo cual disminuye la frecuencia de fracturas óseas en los ancianos tratados con estos fármacos en comparación con los tratados con diuréticos del asa.

Efectos metabólicos. Durante el tratamiento con estos diuréticos se produce disminución de la tolerancia a la glucosa, tal vez por disminución de la secreción de insulina y alteraciones del metabolismo de la glucosa. Como consecuencia de esto se produce hiperglucemia. Se ha planteado que este efecto se relaciona con la depleción de potasio, ya que cuando se administran suplementos de potasio con un diurético se reduce la hiperglucemia. En el metabolismo de las grasas se va a producir un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos totales. Ni la hiperglucemia ni la hipercolesterolemia se producen durante el tratamiento con indapamida.

Otros efectos. La disminución en la excreción de ácido úrico durante el tratamiento diurético crónico produce hiperuricemia, que raras veces llega a la gota. Los diuréticos del asa pueden producir trastornos cutáneos (*rash* y fotosensibilidad), parestesias, depresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales y ototoxicidad, generalmente reversible, que se manifiesta por *tinnitus*, afectación de la audición, sordera, vértigos y sensación de oído ocupado. El efecto ototóxico se presenta con más frecuencia con la administración i.v. rápida y más con el ácido etacrínico que con el resto de los diuréticos del asa (Tabla 8.3). En la figura 8.6 se representa el mecanismo de aparición de las complicaciones por tratamiento diurético prolongado.

Diuréticos ahorradores de potasio

Amilorida y triamtereno. El efecto adverso más peligroso de ellos es la hiperpotasemia, que puede amenazar la vida, sobre todo si el paciente es un anciano cuyo funcionamiento renal es limítrofe, o recibe tratamiento concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio, o con IECA o con AINE, o si recibe suplementos de potasio. El triamtereno es un débil antagonista del ácido fólico, por lo que puede producir megaloblastosis en pacientes cirróticos; además, puede disminuir la tolerancia a la glucosa e inducir fotosensibilización, nefritis intersticial y cálculos renales. Por otra parte, los efectos adversos más comunes de la amilorida son náuseas, vómitos, diarreas y cefalea.

Espironolactona. Como con los anteriores ahorradores de potasio la espironolactona puede causar hiperpotasemia en pacientes con factores de riesgo como los mencionados para amilorida y triamtereno. No obstante, en el estudio controlado con placebo RALES (*randomised aldactone evaluation study)* se comprobó que la hiperpotasemia es infrecuente cuando se emplean bajas dosis de espironolactona (25 mg/día) en combinación con un IECA, y se estableció como riesgo para la hiperpotasemia el empleo de dosis de espironolactona > 25 mg/día. La espironolactona puede inducirr acidosis metabólica en pacientes cirróticos. Debido a su estructura esteroidea, puede causar ginecomastia, impotencia, disminución de la libido, hirsutismo, voz grave e irregularidades menstruales. En el aparato digestivo, puede producir diarreas, gastritis, sangramiento gástrico y úlcera péptica. En el aparato neurológico, puede causar somnolencia, letargo, ataxia, confusión y cefalea. Puede producir además *rash* cutáneo. Se ha comunicado el desarrollo de cáncer de mama en pacientes que tomaron crónicamente la espironolactona, y el uso de altas dosis del fármaco en ratas se relaciona con la aparición de tumores malignos, sin embargo, el efecto cancerígeno aún no está del todo estudiado, por lo que no se puede afirmar categóricamente que el fármaco lo produzca.

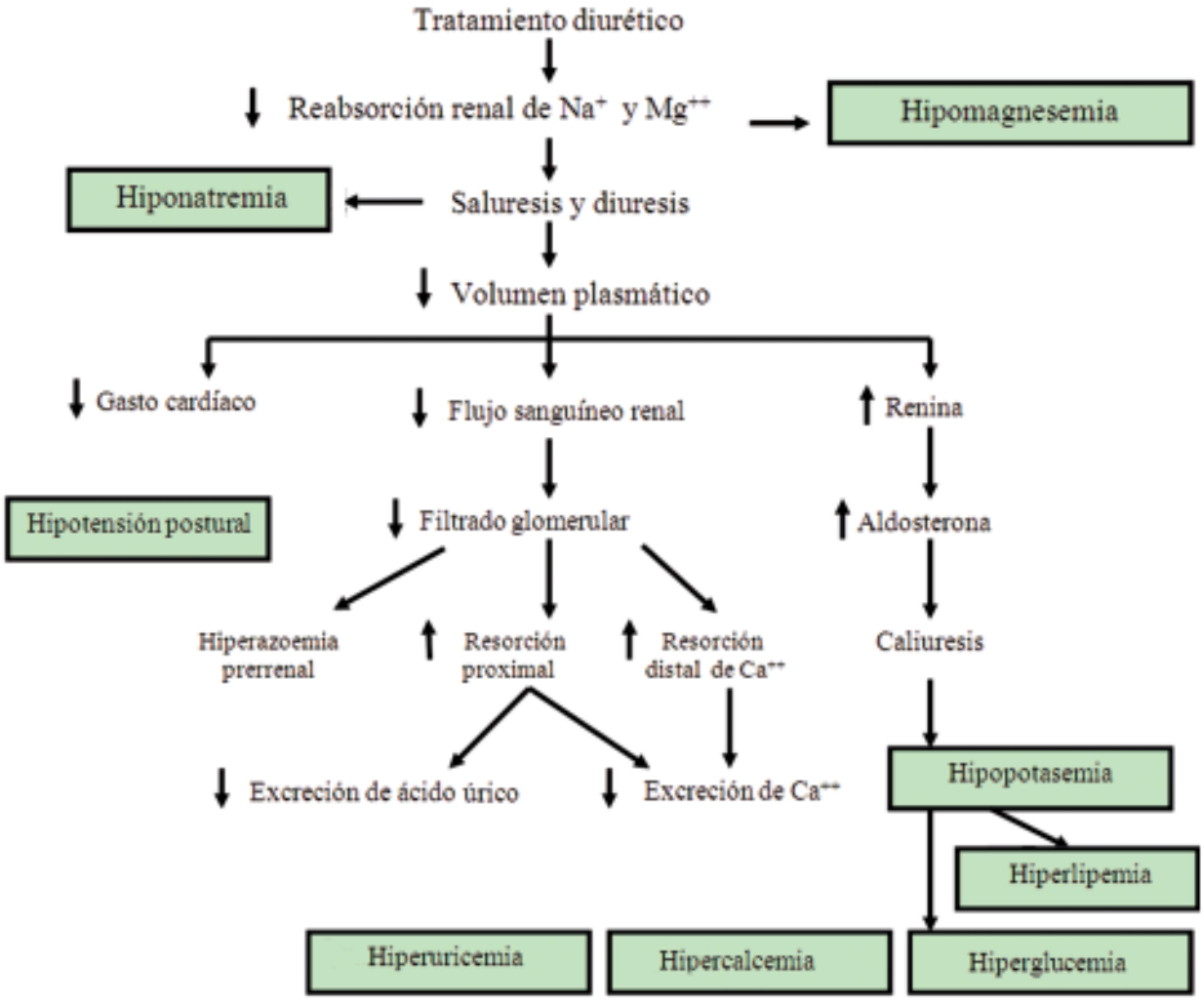


Fig. 8.6. Mecanismo de aparición de las complicaciones por tratamiento diurético prolongado.

El paciente que está tomando diuréticos se beneficia con el empleo diario de suplementos multivitamínicos que contengan el complejo B, debido a que la concentración de estas vitaminas disminuye con el aumento de la diuresis.

Interacciones. Todos los diuréticos pueden disminuir los efectos de agentes uricosúricos, sulfonilureas, insulina, por lo que deben ajustarse las dosis de estos medicamentos. Además, los diuréticos aumentan la toxicidad del litio, ya que interfieren en su excreción renal y de los digitálicos, los que pueden producir arritmias cardíacas con mayor frecuencia. La ototoxicidad que producen los diuréticos del asa se puede presentar o potenciarse si se combinan entre ellos o con otros fármacos ototóxicos, como los aminoglucósidos.

La depleción de volumen se potencia cuando se asocian diuréticos que actúan a diferentes niveles de la nefrona, como furosemida + hidroclorotiazida o espironolactona. También se potencian los trastornos electrolíticos, aunque la combinación de diuréticos del asa o tiazidas con ahorradores de potasio es beneficiosa, ya que evita la aparición de hipopotasemia o la corrige.

La asociación con corticosteroides, ACTH o anfotericina B, aumenta la hipopotasemia producida por los diuréticos del asa y las tiazidas. Por otra parte la combinación de diuréticos ahorradores de potasio con IECA o AINE puede provocar hiperpotasemia.

La combinación de diuréticos con antihipertensivos o con alcohol u otros depresores del SNC potencia la hipotensión postural.

Los AINE interfieren con el efecto diurético de todos estos fármacos y pueden precipitar un fallo renal agudo en pacientes predispuestos (ancianos, o con deterioro de la función renal o IC severa).

Usos. Diuréticos del asa. Son fármacos de primera línea en el alivio sintomático de la IC en todos sus grados. Su uso en el edema agudo del pulmón, es

esencial para mejorar el funcionamiento del corazón a través del aumento de la capacitancia venosa que condiciona una disminución de la precarga. Pueden utilizarse en el tratamiento de la HTA, aunque no son de primera elección para esta indicación (ver capítulo correspondiente). En ocasiones estos diuréticos son los únicos capaces de reducir el edema asociado al síndrome nefrótico. Por otra parte, en pacientes con sobredosis de un medicamento se emplean para inducir una diuresis forzada y facilitar la eliminación renal del medicamento en exceso. Se utilizan también en la hipercalcemia, combinados con solución salina isotónica para evitar la depleción de volumen y para tratar el edema y la ascitis de la cirrosis hepática, aunque es necesario tener mucho cuidado para no inducir encefalopatía o síndrome hepatorrenal. Como ellos interfieren con la capacidad del riñón de concentrar la orina, pueden combinarse con solución salina hipertónica para tratar la hiponatremia grave. Finalmente, la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal aguda reciben diuréticos del asa en dosis terapéuticas con la finalidad de convertir la insuficiencia renal aguda oligúrica en no oligúrica.

Tiazidas. Se utilizan en el tratamiento del edema cardíaco (IC), hepático (cirrosis hepática) y renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica y glomerulonefritis), y para el edema causado por el uso de esteroides. Con excepción de la metolazona y la indapamida, la mayoría de son inefectivas cuando la velocidad de filtración glomerular es < 30 mL/min. Su mayor utilidad es en el tratamiento de la HTA esencial, solas o en combinación con otros antihipertensivos y son consideradas primera línea de tratamiento (ver capítulo correspondiente).

Ahorradores de potasio. Por su discreto efecto en la excreción de sodio, rara vez se prescriben solos en el tratamiento del edema o de la HTA. Más bien su principal utilidad es en combinación con los diuréticos del asa o las tiazidas, lo cual aumenta la respuesta diurética y antihipertensiva de cada fármaco por separado y contrarresta el efecto eliminador de potasio de dichos fármacos, con lo que se normalizan los niveles de este ion. Los inhibidores de los canales de sodio (amilorida y triamtereno) pueden ser efectivos en el síndrome de Liddle (pseudoaldosteronismo), caracterizado por alcalosis hipopotasémica e hipertensión. La amilorida también es útil en la diabetes insípida nefrogénica inducida por litio, ya que bloquea el transporte de litio hacia las células del tubo colector y administrada en aerosol mejora el aclaramiento mucociliar en pacientes con fibrosis quística. La espironolactona es particularmente útil en el tratamiento del hiperaldosteronismo primario (adenomas adrenales o hiperplasia adrenal bilateral) y en el tratamiento del edema refractario asociado con aldosteronismo secundario (IC, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y ascitis severa); se considera el diurético de elección en pacientes con cirrosis hepática. En el estudio RALES también se demostró que la espironolactona tiene un efecto beneficioso sobre la supervivencia de los pacientes con IC en clases III y IV de la NYHA, tal vez mediante efectos favorables sobre la remodelación cardíaca y vascular, como la regresión de la hipertrofia y la fibrosis miocárdica, por lo cual debe ser incluida en dosis media de 25 mg/día en el tratamiento a largo plazo de los pacientes en clases funcionales avanzadas, asociada al resto del tratamiento de la IC.

Precauciones y contraindicaciones. Diuréticos del asa. Utilizarse con precaución en ancianos, en la disfunción hepática o renal, en la diabetes (ajustar dosis de hipoglucemiantes), en la gota (ajustar dosis de uricosúricos), en el *lupus* eritematoso sistémico (LES) (puede exacerbarse o activarse), en pacientes hipersensibles a las sulfonamidas, en pacientes digitalizados (monitorear la aparición de arritmias), en cirróticos con ascitis. Debe evitarse el consumo de alcohol. Es necesario monitorear los electrólitos, la volemia, el BUN. Deben administrarse suplementos de potasio preferiblemente con la dieta (frutas frescas y secas, jugos de cítricos y agua de coco); la ingestión normal de potasio es de 50 a 100 mEq/día, es raro que se justifique una cantidad mayor y en los pacientes con depleción de potasio, esta cantidad corrige lenta pero adecuadamente el déficit. La asociación con diuréticos ahorradores de potasio puede normalizar los niveles de este ion. La administración de sales de potasio conlleva un riesgo si no se tiene un control de los niveles plasmáticos, pues puede administrarse este ion por exceso y se produce una hiperpotasemia yatrógena. Es necesario suspender el tratamiento si se produce disfunción renal. En el embarazo hay que evaluar la relación beneficio/riesgo, por lo que pueden administrarse con precaución (categoría C), también en la lactancia (pasa a la leche materna). Estos diuréticos están contraindicados en la anuria, en el coma hepático y en la depleción de electrólitos.

Tiazidas. Hay que usarlas con precaución en ancianos, en la disfunción hepática y renal, en las arritmias, en la diabetes, en la gota, en el asma (más probabilidad de reacciones de hipersensibilidad), en pacientes con LES, en la pérdida excesiva de líquido, en la hipercolesterolemia (niveles elevados de

colesterol o triglicéridos). Monitorear potasio sérico, BUN y otros electrólitos. Suspenderlos si aparecen trastornos electrolíticos en breve tiempo. Administrar suplementos de potasio con la dieta o asociar a diuréticos ahorradores de potasio. Embarazo (categoría B). Están contraindicadas en la anuria y en los pacientes hipersensibles a las sulfonamidas. La metolazona está contraindicada además en el coma hepático y en el precoma.

Ahorradores de potasio. Se deben usar con precaución en ancianos, en pacientes con predisposición a la acidosis, con trastornos electrolíticos y con disfunción hepática. Deben monitorearse con frecuencia la creatinina y el potasio sérico cada 5 o 7 días al comienzo del tratamiento, hasta que se estabilicen los valores. Mantener la vigilancia de los electrólitos, la función hepática y renal (especialmente en diabéticos). Evaluar la relación beneficio/riesgo en el embarazo (categoría B). Están contraindicados en la hiperpotasemia, en la insuficiencia renal, en la anuria, en la enfermedad hepática severa y en el uso concomitante con suplementos de potasio o con otro diurético ahorrador de potasio.

Presentación, vías de administración y dosis. La dosis del diurético debe ajustarse en relación con la propensión del paciente a retener sal y agua, lo cual en cierto grado está relacionado con la dieta. A veces la resistencia relativa al efecto de un tipo de diurético, lleva al paciente a dejar de utilizar un medicamento relativamente económico por otro más costoso. La resistencia al efecto diurético puede deberse a un consumo excesivo de sal. El hecho de que el paciente verifique y registre su peso diariamente favorece el control del tratamiento y ayuda a que se ajusten las dosis en dependencia de las variaciones del peso corporal.

La vía de administración empleada en el tratamiento diurético a largo plazo es la oral, se reserva la vía i.v. para la administración de diuréticos del asa en el tratamiento del edema agudo del pulmón.

En la tabla 8.4 aparecen las dosis y presentación de los diuréticos más utilizados en el tratamiento de la IC.

Digoxina. Si el paciente que padece de IC continúa con síntomas a pesar del esquema integrado por un IECA y un diurético, es posible agregar la digoxina para controlar los síntomas (tratamiento triple), siempre que no existan contraindicaciones.

La digoxina se obtiene en forma natural de la hoja de la Dedalera de los Balcanes, *Digitalis lanat*a y fue aislada por primera vez en 1930. Aunque puede fabricarse sintéticamente, este es un proceso difícil y caro, por lo que se prefiere la obtención natural (Fig. 8.7).

Tabla 8.4. Dosis y presentación de los diuréticos usados en la insuficiencia cardíaca

Diurético	Dosis oral	Dosis máxima intravenosa (mg)	Presentación (mg)
Furosemida[1]	40-250 mg/día, máximo 400 mg/día	80	Tabletas: 20, 40 y 80 Ámpulas: 50/3 mL
Torasemida	10-20 mg Máximo 200 mg/día	20	Tabletas: 5, 10, 20, 100 Ámpulas: 10/mL
Bumetanida	0,5-1 mg Máximo 10 mg/día	2	Tabletas: 0,5; 1 y 2
Ácido etacrínico[2]	50-200 mg/día	-	Tabletas: 25 y 50
Hidroclorotiazida[3 y 6]	25-100 mg/día	-	Tabletas: 25
Clortalidona[6]	50-100 mg/día	-	Tabletas: 25
Clorotiazida[4 y 6]	250 mg Máximo 2 000 mg/día	-	Tabletas: 250, 500
Metolazona[6]	2,5-10 mg/día	-	Tabletas: 5
Espironolactona[5]	25 mg/día o cada tercer día Máximo 25 mg 2 veces/día o >	-	Tabletas: 25, 50 y 100
Triamtereno	100-300 mg/día	-	Cápsulas: 50 y 100
Amilorida	5-10 mg/día	-	Tabletas: 5

[1] Niños: Inicialmente 2 mg/kg. Aumentar 1-2 mg/kg a las 6-8 h si es necesario. Máxima: 6 mg/kg/día. Mantenimiento: la menor dosis efectiva.
[2] Niños pequeños: no se recomienda; en los demás: 25 mg de inicio. Ajustar gradualmente en aumentos de 25 mg.
[3] Niños: 1-2 mg/kg/día en 1 o 2 dosis
[4] Niños < 6 meses: hasta 15 mg/lib/día en 2 dosis. Mayores de 6 meses: 10 mg/lb/día en 2 dosis.
[5] Niños: inicialmente 3,3 mg/kg/día en dosis única o dividida.
[6] Generalmente se administran asociados a diuréticos del Asa.



Fig. 8.7. Dedalera de los Balcanes (*Digitalis lanata*) de donde se extrae la digoxina (fotografía tomada de: BMJ 2000; 320:1188-92).

El uso de digitálicos se recomienda particularmente en pacientes con IC y fibrilación auricular.

En diferentes estudios controlados con placebo, de los que solo uno incluyó el seguimiento a largo plazo *Digitalis Investigation Group* (DIG) no se demostró un efecto significativo de la digoxina sobre la supervivencia, sí se confirmó que el medicamento produce una mejoría hemodinámica y de la tolerancia al ejercicio, alivia la sintomatología y disminuye el riesgo de hospitalización.

Mecanismo de acción. El medicamento produce un efecto inotrópico positivo débil, debido al bloqueo de la ATPasa sodio-potasio dependiente que se encuentra en la membrana de la célula cardíaca y es la responsable del intercambio del sodio intracelular por el potasio extracelular. Al inhibirse esta enzima el sodio intracelular comienza a intercambiarse con el calcio que se encuentra fuera de la célula, por lo que aumenta la concentración de calcio intracelular, que estimula una liberación adicional del calcio que se encuentra dentro del retículo sarcoplásmico, y el efecto final va a ser una mayor disponibilidad de calcio para la interacción de las proteínas contráctiles de la célula cardíaca, lo que aumentará la fuerza de contracción del corazón. También produce un débil efecto vasoconstrictor y mejora el flujo sanguíneo renal, lo cual permite reducir la dosis de diuréticos.

Farmacocinética. La digoxina es la preparación digitálica más comunmente prescrita. La biodisponibilidad oral de las tabletas de digoxina está entre 65 y 75 %. Se excreta por el riñón y su t 1/2 de eliminación es de 36 a 48 h en pacientes con función renal normal. Si la función renal está disminuida, es necesario hacer ajuste de dosis. En estos casos, puede usarse alternativamente la digitoxina que se excreta en su mayor parte por la bilis, aunque esta tiene la desventaja con relación a la digoxina de que posee un t ½ mucho más prolongado (de 4 a 12 días), ya que se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y sufre circulación enterohepática, lo cual hace que la intoxicación digitálica se presente con mayor frecuencia cuando se usa este fármaco en lugar de la digoxina.

Efectos indeseables. La digoxina, al igual que todos los glucósidos digitálicos tiene un estrecho margen de seguridad. Alrededor de 80 % del efecto terapéutico se alcanza con niveles séricos entre 1 y 1,5 ng/mL, cifras que se encuentran muy cerca del umbral tóxico que se considera $\geq$ 2 ng/mL. La intoxicación digitálica tiene su expresión en síntomas a distintos niveles: sistema digestivo, aparato cardiovascular y aparato neurológico.

Los síntomas cardiovasculares son las manifestaciones de mayor gravedad e importancia, fundamentalmente las arritmias, que pueden poner en peligro la vida, entre ellas, las extrasístoles bigeminadas, la taquicardia ventricular bidireccional, la taquicardia y la fibrilación ventricular, debidas todas al aumento del automatismo en Purkinje. Además, como disminuyen la velocidad de conducción en el nodo AV es común el bloqueo cardíaco de primer grado, que es una señal para ajustar la dosis de digital. La aparición de las arritmias ventriculares malignas o el bloqueo cardíaco, con frecuencia es precipitada por la hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos.

Otras manifestaciones de toxicidad digitálica incluyen náuseas, vómitos, anorexia, diarreas, cefalea, confusión, astenia, ambliopía, discromatopsia, diplopía, visión borrosa y raramente xeroftalmía. En los niños las arritmias son el signo inicial de toxicidad digitálica.

Tratamiento de la intoxicación digitálica:

1. Retirar el digitálico.
2. Monitoreo frecuente del electrocardiograma y los electrólitos (potasio y magnesio séricos). Si están disminuidos.
3. Administración de cloruro de potasio 5 % por vía i.v. lenta (0,5 mEq/min o 6 mL/min) y de sulfato de magnesio 1 g c/6 h 4 dosis por vía i.m. o i.v.
4. Tratar las arritmias ventriculares con lidocaína o fenitoína.
5. En casos severos, administrar resinas de intercambio iónico (colestiramina), para evitar la absorción del digitálico o anticuerpos antidigoxina (digibind).
6. Colocación de marcador temporal si se presenta bloqueo cardíaco con baja frecuencia ventricular.

Interacciones. El riesgo de intoxicación digitálica aumenta con: medicamentos que eliminan potasio: (diuréticos, anfotericina B y corticosteroides), con otros que aumentan los niveles de digoxina (macrólidos, tetraciclinas, amiodarona, quinidina, verapamil, indometacina, itraconazol, alprazolam y espironolactona), con fármacos que disminuyen la motilidad gastrointestinal: propantelina y difenoxilato; con antagonistas tiroideos, con medicamentos que disminuyen la función renal. Los niveles de digoxina disminuyen con hormonas tiroideas, antiácidos, caolín-pectina, colestiramina, rifampicina, sulfazalacina y neomicina, fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal como la metoclopramida y algunos antineoplásicos. Las arritmias pueden aparecer cuando se asocia a simpaticomiméticos, succinilcolina o infusión rápida de calcio. El bloqueo cardíaco aparece con fármacos que afectan la conducción cardíaca, como los bloqueadores de los canales de calcio y los betabloqueadores.

Usos. En la IC por disfunción sistólica ligera a moderada sintomática, asociado a un diurético y a un IECA y para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular.

Precauciones y contraindicaciones. En la disfunción renal se recomienda reducir la dosis. Debe usarse con precaución en la enfermedad del nodo enfermo, en el bloqueo AV incompleto, síndrome de Wolff-Parkinson-White, cardiomiopatía restrictiva, pericarditis constrictiva, amiloidosis cardíaca, *cor pulmonale* agudo, estenosis subaórtica idiopática hipertrófica, la cardioversión eléctrica e infarto agudo del miocardio. El riesgo de toxicidad aumenta con la hipopotasemia, hipomagnesemia e hipercalcemia. La hipocalcemia puede antagonizar sus efectos, así como la enfermedad tiroidea y los estados hipermetabólicos. Deben monitorearse los niveles séricos de digoxina, los electrólitos y la función renal. Usar con precaución en niños prematuros, en recién nacidos, en el embarazo (categoría C) y en la lactancia. Está contraindicada en la fibrilación ventricular.

Presentación, vías de administración y dosis. La dosis puede titularse en dependencia de los niveles séricos de digoxina, con un nivel terapéutico máximo de 1,6 ng/mL. Comúnmente la dosis efectiva inicial por v.o. incluye una dosis de carga de 0,75 a 1,0 mg en 24 h (3 o 4 tabletas/24 h). El tratamiento por v.p. en los casos que lo requieren consiste en la administración de 1 mg de digoxina por vía i.v., fraccionado de la siguiente manera: 0,5 mg inicialmente, luego 0,25 mg a las 8 y a las 16 h. Luego de esta dosis de carga se administrará la dosis de mantenimiento, que oscila entre 0,125 y 0,375 mg (½-1½ tableta), en dependencia del peso corporal. En pacientes con disminución de la función renal se requieren dosis menores; los ancianos raramente necesitan más de 0,125 mg/día. La digoxina para v.o. se presenta en tabletas de 0,25 mg y en elíxir para uso pediátrico que contiene 0,05 mg/mL; para la vía parenteral se presenta en ámpulas de 0,25 mg/mL que contienen 2 mL.

Resumen de los aspectos prácticos del uso de la digoxina:

1. Asegurar una dosis de mantenimiento de 0,125 a 0,375 mg/día.
2. Ajustar dosis en ancianos, disfunción renal, uso de fármacos que aumentan los niveles de digoxina (amiodarona y verapamil).
3. Monitorear las concentraciones, sobre todo si hay dudas de que se alcanzó el nivel terapéutico: 1,2-1,9 ng/mL a las 6 h.
4. Monitorear las concentraciones de potasio, evitar la hipopotasemia.
5. Monitorear la función renal.
6. Vigilar la aparición de síntomas de toxicidad digitálica: anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, confusión y arritmias.
7. Tratar rápidamente las manifestaciones de toxicidad: suspender digitálico y diurético, corregir los desequilibrios en los electrólitos, sobre todo el potasio.
8. Administrar resinas de fijación a digitálicos (colestiramina) o anticuerpo antidigoxina (digibind).
9. Tratar las arritmias.

Betabloqueadores. A pesar de los avances en el tratamiento de la IC con IECA, la mortalidad luego de 5 años de evolución de la enfermedad se mantiene en alrededor de 50 % de los pacientes. La sobreestimulación del sistema nervioso simpático en pacientes con IC se piensa que contribuya a la mortalidad. El aumento de los niveles de noradrenalina circulante tiene muchos efectos negativos. La noradrenalina puede inducir la remodelación cardíaca y la hipertrofia indirectamente a través de la estimulación del SRAA, sistema que produce además retención de sal y agua. Pero también, los niveles elevados de esta catecolamina producen toxicidad directa sobre los miocitos cardíacos.

El bloqueo farmacológico de los receptores beta adrenérgicos inhibe los efectos deletéreos de la sobreestimulación simpática. Esto constituye la base

farmacológica del uso de betabloqueadores en el tratamiento de la IC.

Los betabloqueadores se han utilizado por más de 2 décadas en el tratamiento de la IC en pacientes seleccionados y debido a las evidencias obtenidas en diversos ensayos clínicos, se ha confirmado el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la función cardíaca, los síntomas, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la supervivencia de pacientes con IC sintomática por disfunción sistólica que son tratados convencionalmente con diuréticos e IECA. Estos beneficios se han demostrado tanto para pacientes con cardiopatía isquémica, como no isquémica.

En la actualidad el carvedilol, un betabloqueador no selectivo con actividad antagonista α_1 y propiedades antioxidantes, y el metoprolol, un antagonista selectivo β_1, son los fármacos aceptados por la FDA para el tratamiento antiadrenérgico de pacientes con IC sintomática clase II-III de la NYHA. Se están investigando además para esta indicación el bisoprolol y el bucindolol. Datos del estudio COPERNICUS (carvedilol en pacientes con IC severa) sugieren que esta recomendación pudiera extenderse al tratamiento de pacientes con IC clase IV (Tabla 8.5).

Características comunes de los betabloqueadores usados en la IC:

1. Carecen de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI).
2. Sus efectos son dosis-dependientes.
3. Producen un aumento progresivo de la FEVI.
4. Enlentecen la progresión de la enfermedad.
5. Reducen la mortalidad (entre 32 y 65 %).
6. Los beneficios sobre la IC son independientes de que la causa sea isquémica o no.

Recomendaciones para el uso correcto de betabloqueadores en la IC:

1. Deben prescribirse a todos los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI < 40 %), de cualquier causa y sintomatología leve a moderada (clase II-III de la NYHA), que estén bajo tratamiento con diuréticos e IECA, con digoxina o sin ella, que se encuentren clínicamente estables y que no presenten contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueadores.
2. Inicialmente deben administrarse bajas dosis, las cuales se aumentarán progresivamente a intervalos no menores que 2 semanas hasta alcanzar la dosis óptima o la más alta tolerada. Es necesario que los ajustes de dosis se hagan bajo estrecha vigilancia médica, debido a que el riesgo de descompensación cardíaca e hipotensión severa, es elevado durante los primeros 30 días de tratamiento. Después de cada aumento de dosis se debe evaluar la tensión arterial, la FC, buscar manifestaciones de depresión cardiovascular o de descompensación de la IC, como la reaparición de signos congestivos. Ante tales signos, se deberá ajustar la dosis de los otros fármacos tratando de mantener en lo posible el tratamiento betabloqueador. En ocasiones, es necesario disminuir temporalmente las dosis de este.
3. La duración del tratamiento con betabloqueadores se considera indefinida.
4. Las contraindicaciones para el uso de estos fármacos son tensión arterial muy baja (TA sistólica < 100 mm Hg), bradicardia (FC < 60 latidos/min), disfunción sinusal, bloqueo cardíaco de II o III grado, enfermedad broncoespástica, enfermedad arterial periférica sintomática y disfunción hepática).

Tabla 8.5. Ensayos clínicos controlados con placebo para estudiar el efecto de los betabloqueadores sobre la mortalidad

Estudio*	No. de pacientes	Tratamiento	NYHA**	Efecto sobre la mortalidad (%)	Duración (meses)
BEST	2 708	Bucindolol	III-IV	<35	36
CIBIS-II	2 647	Bisoprolol	III-IV	<35	17
MERIT-HF	3 991	Metoprolol	II-IV	<40	9-10
COPERNICUS	2 000	Carvedilol	III-IV	<25	36
COMET	3 000	Carvedilol-metoprolol	II-IV	<35	36

* El grupo placebo en todos los ensayos clínicos recibió tratamiento convencional: diuréticos solos, diuréticos + digoxina o IECA o diuréticos + digoxina + IECA.

** NYHA: grado de insuficiencia cardíaca según la clasificación de la *New York Herat Association*.

En la tabla 8.6 aparecen las dosis de los betabloqueadores recomendadas en la IC.

Medicamentos opcionales

En pacientes con IC y características particulares, pueden usarse otros medicamentos adicionados al tratamiento convencional, o sustituyendo algún fármaco de dicho tratamiento que el paciente no tolere o presente contraindicaciones para su uso.

Nitratos e hidralazina

Con esta combinación se comprobó una disminución de la mortalidad entre 25 y 30 %, con el empleo de dosis de hidralazina de hasta 300 mg/día y de dinitrato de isosorbide de 160 mg/día. En este ensayo clínico controlado con placebo, se observó una mejoría de la FEVI y la tolerancia al ejercicio sin efectos sobre la tasa de hospitalizaciones ni la FC. Sin embargo, el uso de esta combinación en el tratamiento de la IC se ha limitado por el hecho de que se ha comprobado mayor mejoría con el uso de IECA, por lo que se reserva para aquellos pacientes con contraindicaciones o intolerancia a estos, no obstante, se prefiere y está indicado siempre que se pueda utilizar ARA II en sustitución de IECA. No existen evidencias de que los nitratos o la hidralazina en monoterapia aporten beneficio alguno en la IC.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Constituyen una nueva clase de bloqueadores farmacológicos del SRAA que pueden conducir a un profundo bloqueo de los efectos de la angiotensina II al unirse directamente a los receptores de este mediador vasoconstrictor.

El primer ARA II fue el losartán, que se introdujo en 1995 en el tratamiento de la HTA. En la actualidad existen 6 compuestos disponibles para esta indicación: losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y telmisartán, los cuales se consideran un tratamiento alternativo en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en que los IECA estén contraindicados o no sean tolerados.

Características comunes de los antagonistas del receptor de la angiotensina II

Todos son selectivos para los receptores de la angiotensina AT1, carecen de actividad agonista en este receptor, son activos por v.o. y su biodisponibilidad se favorece por su estructura química no peptídica.

Mecanismo de acción. Los ARA II se unen selectivamente a los receptores AT1 en algunos casos en forma competitiva, lo cual explica la corta duración de algunos fármacos como el eprosartán y el losartán y en otros casos de forma no competitiva, como el metabolito activo del losartán y el irbesartán.

Acciones farmacológica. Datos limitados sugieren que los ARA II tienen efectos fisiológicos que pueden beneficiar a los pacientes con IC, ya que disminuyen tanto la precarga como la poscarga; esto último disminuye la tensión de la pared ventricular. De esta forma, se restablece el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio. En animales de experimentación y en el hombre se ha comprobado que los ARA II, disminuyen la presión arterial media, la resistencia vascular sistémica y la resistencia vascular coronaria, sin aumentar en forma refleja la FC. Ellos también disminuyen las concentraciones de noradrenalina circulante e inhiben la formación de aldosterona. Dos estudios en animales demostraron que el losartán disminuye la hipertrofia de ventrículo izquierdo.

Farmacocinética. Las características farmacocinéticas de los ARA II se presentan en la tabla 8.7.

Tabla 8.6. Dosis de betabloqueadores usados en la insuficiencia cardíaca

Fármaco	Dosis oral (mg)
Carvedilol[1]	Comenzar con 3,125, 2 veces/día, aumentar hasta 25, 2 veces/día si peso corporal < 85 kg o a 50, 2 veces/día si peso corporal >85 kg
Metoprolol[2 y 3]	Comenzar con 12,5 de tartrato, 2 veces/día, aumentar hasta 50 de tartrato, 2 veces/día o 190 de succinato/día
Bisoprolol fumarato [4]	Comenzar con 2,5/día, aumentar hasta 10 diario
Bucindolol[2]	Comenzar con 6,25, 2 veces/día hasta 50, 2 veces/día si peso corporal < 75 kg o hasta 100 si peso corporal > 75 kg

[1] Reducir la dosis en 20 % en presencia de insuficiencia hepática.
[2] No se ha establecido si es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia hepática.
[3] 190 mg de succinato son equivalentes a 200 mg de tartrato.
[4] 10 mg: dosis máxima diaria recomendada en la insuficiencia hepática e insuficiencia renal.

Tabla 8.7. Características farmacocinéticas de los ARA II

Variable	Losartán Potassium	Valsartán	Irbesartán	Candesartán Cilexetil	Telmisartán	Eprosartán
Biodisp. p.o. (%)	33	10-35	60-80	15	42-58	13
Interacción con alimentos	Disminuye biodisp. en 10 %	~50 %	No	No	Disminuye biodisp. en 6-20 %	Absorción retardada
Interacción con fármacos	Rifampicina Fluconazol	No	No	No	Digoxina	No
Pro-fármaco	No	No	No	Candesartán	No	No
Metabolito activo	E3174(10-40 veces más potente)	No	No	Candesartán	No	No
$C_{máx}$ (h)	1 (metabolito: 3-4)	2-4	1,5-2	3-4	No	1-2
Unión a proteínas plasmáticas	98,7 (metabolito: 99,8)	94-97	90	99,5	0,5-1	97,9-98,6
Metabolismo	Citocromo P-450	Desconocido	Oxidación y conjugación Citocromo P-450	O-demetilación	> 99,5	Conjugación
$t_{1/2}$ (h)	2 (metabolito: 6-9)	6	11-15	3,5-4 (metabolito: 3-11)	Solo 11 % biotransformado	5-9
Disfunción hepática	Ajustar la dosis inicial	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis	24	No ajustar dosis
Disfunción renal	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis	No ajustar dosis
Eliminación (%)	35 renal, 60 biliar	10 renal, >80 biliar	20 renal, 80 biliar	33 renal, 67 biliar	> 97 biliar	7 renal, 90 biliar

Efectos indeseables. Es escaso el tiempo que ha transcurrido para afirmar que los ARA II son medicamentos seguros. Se necesita un estudio poscomercialización más largo para confirmar la seguridad de estos fármacos. Hasta el momento se ha comprobado, que el losartán, prototipo de los ARA II, produce con frecuencia mareos, sobre todo asociados con la primera dosis, insomnio, calambres musculares, dolor en las piernas e hiperpotasemia. Con el valsartán y candesartán pueden aparecer fatiga e infecciones virales de vías aéreas superiores. No producen mayor frecuencia de tos que el placebo, ni modifican la sensibilidad a la insulina ni los niveles de lípidos en sangre. Con relación al angioedema se han reportado algunos casos con el losartán, además, en pacientes con antecedentes de angioedema por IECA puede haber recurrencia de este efecto cuando se usan ARA II, por lo que el tratamiento con estos fármacos debe iniciarse con precaución en este tipo de pacientes.

Interacciones. Efectos antihipertensivos aditivos con hidroclorotiazida, atenolol y otros antihipertensivos. Hiperpotasemia con suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio

Usos. Su uso está aprobado para el tratamiento de la HTA moderada, en monoterapia o asociados a otros antihipertensivos, así como en el tratamiento alternativo de pacientes con IC en los que los IECA están contraindicados o no se toleran. Hasta el momento los ensayos clínicos en que se ha comparado la eficacia de los IECA y los ARA II para disminuir mortalidad por IC (ELITE y ELITE II) no ofrecen resultados definitorios de que los ARA II son superiores a los IECA, por lo tanto, estos últimos continúan siendo la piedra angular del tratamiento de esta enfermedad. Queda por establecer, mediante estudios que se realizan en la actualidad si la combinación de IECA con ARA II ofrece ventajas adicionales en el tratamiento de la IC debido al bloqueo de varios niveles del SRAA.

Precauciones y contraindicaciones. Debe corregirse la hipovolemia antes de iniciar el tratamiento con ARA II y monitorear estrechamente a estos pacientes. Usarse con precaución en IC severa, disfunción hepática, estenosis de la arteria renal, primer trimestre del embarazo (categoría C). Están contraindicados en el segundo y tercer trimestre del embarazo (categoría D).

Presentación y dosis recomendadas. En la tabla 8.8 aparecen las diferentes presentaciones de los ARA II disponibles hasta el momento así como las dosis recomendadas en la IC.

Tabla 8.8. Presentación y dosis recomendadas de los ARA II en la insuficiencia cardíaca

Fármaco	Presentación (mg)	Dosis inicial (mg)	Rango de dosis (mg/día)
Losartán potásico	Tabletas 25, 50 y 100	25-50	50-100 mg/día o 2 veces/día
Valsartán	Cápsula de 80 y 160	80	80-320 mg/día
Irbesartán	Tabletas 75, 150,y 300	75-150	150-300 mg/día
Candesartán cilexetil	Tabletas 4, 8, 16 y 32	4-8	8-32 mg/día o 2 veces/día
Telmisartán	Tabletas 40 y 80	40	40-80 mg/día
Eprosartán	Tabletas 400 y 800	600	400-800 mg/día o 2 veces/día

Amiodarona

Los pacientes con IC con mayor frecuencia presentan arritmias y están en considerable riesgo de muerte súbita. Desafortunadamente la mayoría de los fármacos antiarrítmicos han mostrado incremento del riesgo de muerte en pacientes con disfunción ventricular izquierda, especialmente luego de un infarto del miocardio. La amiodarona, un agente antiarrítmico de clase III, sin embargo, no parece aumentar la mortalidad y puede ser usada en pacientes seleccionados con IC que presenten arritmias ventriculares y supraventriculares sintomáticas y en aquellos con alto riesgo de muerte súbita. No obstante, debido a su toxicidad y a las equívocas evidencias en cuanto a su eficacia, no se recomienda el uso general de la amiodarona para prevenir la muerte súbita en pacientes ya tratados con fármacos que reducen la mortalidad, como los IECA y los betabloqueadores.

Anticoagulantes

La anticoagulación se ha recomendado en pacientes con notable depresión de la función del ventrículo izquierdo y dilatación cardíaca, trombo mural o antecedentes de eventos embólicos, sin embargo, en ausencia de resultados concluyentes derivados de ensayos clínicos, tales recomendaciones continúan siendo controversiales.

Antagonistas del calcio

Los nuevos antagonistas del calcio amlodipina y felodipina que son más selectivos periféricamente y poseen menos efectos inotrópicos negativos, no afectan la supervivencia no están relacionados con un aumento de la mortalidad en pacientes con IC y aunque su uso rutinario en la IC no se recomienda, pueden considerarse en pacientes con angina refractaria o hipertensión aún en presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Fármacos cuyo uso no se recomienda en la insuficiencia cardíaca por estar asociados a una mayor mortalidad

Medicamentos inotrópicos positivos no glucósidos

La administración oral de diversos agentes inotrópicos positivos, entre los que se incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona y amrinona), agonistas betaadrenérgicos (xamoterol), vesnarinona y agentes dopaminérgicos (como la ibopamina) se ha asociado con una mayor mortalidad, por lo que se desaconseja su uso en pacientes con IC. Sin embargo, la administración i.v. intermitente de alguno de estos fármacos (dobutamina, milrinona) puede producir un beneficio sintomático en algunos pacientes con IC refractaria. En algunos casos, este beneficio puede durar algunas semanas. No obstante, su uso a largo plazo puede aumentar la mortalidad. Por tanto, la ausencia de datos sobre su eficacia y sus posibles riesgos hacen que no se pueda recomendar el uso de infusiones intermitentes de estos fármacos para el tratamiento de la IC, incluso en estadios avanzados. Por lo tanto, la digoxina continúa siendo el único agente inotropo positivo de valor en el tratamiento de la IC.

Vasodilatadores. Antagonistas del calcio con potentes propiedades inotrópicas negativas, como el verapamil, diltiazem y nifedipina.

Agentes antiarrítmicos clase I. Los agentes antiarrítmicos de clase I no deben ser utilizados en pacientes con disfunción ventricular, excepto para el tratamiento inmediato de arritmias ventriculares graves refractarias a otros tratamientos.

Hasta aquí se han expuesto los medicamentos que se usan en el tratamiento de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Se refieren a continuación los aspectos esenciales del tratamiento de la disfunción diastólica.

Disfunción diastólica

Esta afección representa al menos una tercera parte de todos los casos de IC. Se debe a incapacidad del ventrículo de relajarse y aceptar un volumen adecuado de sangre venosa. Es más frecuente en las mujeres y su incidencia aumenta con la edad. A veces se acompaña de IC sistólica. Además, se asocia a HTA, hipertrofia del ventrículo izquierdo. En el ecocardiograma se observa una FEVI normal, con insuficiencia mitral o sin ella e hipertrofia y engrosamiento del ventrículo izquierdo.

Salvo algunas excepciones, la mayoría de los fármacos usados en el tratamiento de la IC sistólica se usan también en la IC diastólica, sin embargo, los objetivos de uso, así como las dosis empleadas en una y otra afección pueden variar.

Es importante tener presente el control de la presión arterial y la disminución de la precarga, por lo que se recomiendan vasodilatadores y diuréticos, aunque en este caso los diuréticos deben administrarse en dosis menores para evitar la hipovolemia. No existen evidencias del papel favorable de los IECA en esta variedad fisiopatológica de IC, y en la actualidad, se está estudiando la utilidad de los ARA II. Se acepta que los IECA pueden ser útiles en la cardiopatía hipertensiva al controlar la HTA y reducir la hipertrofia ventricular. Un papel semejante, al menos desde un punto de vista empírico, podría atribuírsele a la espironolactona.

También se usan los betabloqueadores no selectivos, como el carvedilol, el cual se ha mostrado eficaz en estos pacientes; el propósito de su empleo es reducir la FC, aumentar la duración de la diástole y mejorar la respuesta hemodinámica al ejercicio. A diferencia de lo establecido, con respecto al empleo de antagonistas del calcio en la IC sistólica, estos medicamentos se han recomendado para el tratamiento de pacientes con IC diastólica, aunque se mantiene un optimismo reservado, debido a que hay poca información al respecto. En un estudio de 5 semanas de duración en 20 pacientes con disminución del llenado ventricular izquierdo y FEVI normal se encontró que el verapamil era eficaz.

Perspectivas de tratamiento futuro de la insuficiencia cardíaca

A pesar de los logros alcanzados en los últimos 20 años en el tratamiento farmacológico de la IC, esta continúa siendo una condición debilitante con alta mortalidad y morbilidad, por lo que la necesidad de nuevos agentes farmacológicos que se sumen al tratamiento convencional, continúa siendo una prioridad. La creciente comprensión de otros sistemas claves involucrados en las respuestas fisiopatológicas al daño miocárdico ha conducido a nuevas y prometedoras vías de intervención farmacológica que pudieran ser de beneficio terapéutico en esta entidad. A continuación se ofrece una visión de las mismas.

Bloqueo del SRAA. Se ha desarrollado una nueva clase de antagonistas selectivos del receptor de la aldosterona (SARA), los cuales tienen poca o nula actividad farmacológica más allá del receptor de la aldosterona, por lo que son superiores a la espironolactona, ya que no tienen afinidad por los receptores de andrógenos y progestágenos. El primero de ellos, la eplerenona ha mostrado atenuar la dilatación ventricular y reducir la deposición patológica de colágeno en modelos animales. Está en desarrollo un ensayo clínico en pacientes con IC para estudiar la dosis efectiva y otro en el que se estudia la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica luego del infarto.

Bloqueo adrenérgico. Se está probando el nepicastat, un nuevo fármaco que inhibe la enzima dopamina β hidroxilasa, lo que produce un aumento de los niveles de dopamina (vasodilatador renal e inotropo débil) e inhibición de la síntesis de adrenalina y noradrenalina. En modelos experimentales se han mostrado resultados prometedores, ya que disminuye la fibrosis patológica, la hipertrofia de los miocitos, inhibe la remodelación y mejora la función sistólica ventricular.

Inmunoterapia del TNF. En los pacientes con IC se sobreexpresan citoquinas proinflamatorias específicas como el TNFy las IL 1 y 6. El TNF se libera en el corazón en respuesta a un estímulo hipertrófico, por lo tanto, en los pacientes con IC están aumentados los niveles de TNF, los cuales están en relación directa con el deterioro funcional. La actividad del TNF en el corazón insuficiente, puede bloquearse mediante tratamientos que bloquean su producción o su receptor. El etanercept es una inmunoterapia de anticuerpo hecha por receptores de 2 TNF fusionados a la porción Fc de la IgG1. Esta unión hace al TNF biológicamente inactivo. La principal contraindicación a su uso es la presencia de focos de infección que puedan llevar a la sepsis. Se administra por vía s.c. y su empleo está aprobado en la artritis reumatoidea avanzada. En estudios de seguridad clínica en fase 1 controlados con placebo, se demostró que el anticuerpo anti TNF se tolera bien en pacientes con IC clase III-IV y FEVI < 35 %. En uno de estos estudios se comprobó mejoría en los síntomas de IC y en la función ventricular. Actualmente se está probando la inmunoterapia antifactores de necrosis tumoral en grandes ensayos aleatorios con relación a mortalidad, estado clínico y calidad de vida en pacientes con IC clase II-IV (NYHA).

Endopeptidasas y vasopeptidasas neutrales. El péptido natriurético auricular (ANP) y el mal llamado péptido natriurético cerebral (BNP), ya que se origina en el ventrículo son hormonas cardíacas que se sintetizan, se almacenan y se liberan inicialmente en los miocitos auriculares y ventriculares, en respuesta a una presión cardíaca anormal y a sobrecarga de volumen. Circulan biológicamente activos y ambos se unen al receptor de péptido natriurético A, localizado en las células endoteliales y del músculo liso, el cual media la natriuresis, la vasodilatación y la inhibición de la renina. En la IC se elevan los niveles circulantes de ANP y BNP y esta elevación es proporcional con la clase funcional de la IC. La función de estas hormonas es contrarrestar la vasoconstricción, la retención de sodio y agua, los efectos del sistema simpático, del SRAA y del sistema arginina vasopresina (AVP), para intentar proteger la circulación central de la sobrecarga de volumen. EL ANP y BNP son degradados por una endopeptidasa neutral (NEP) y depurados por el receptor único de superficie del péptido natriurético C. Es por esto que en las nuevas estrategias terapéuticas de la IC se ha incluido la infusión de ANP y/o BNP o del inhibidor de la NEP con la finalidad de aumentar los niveles circulantes de estos péptidos. Existen inhibidores de la vasopeptidasa combinados con inhibición de la ECA, entre ellos el omapatrilat que han demostrado acción antihipertensiva y se investigan en la IC las ventajas de su uso sobre el de los IECA solos, con relación a la remodelación del ventrículo izquierdo. Otras estrategias incluyen la inhibición pura de la enzima NEP con el ecadotril y el candoxatril, los cuales se investigan en estos momentos.

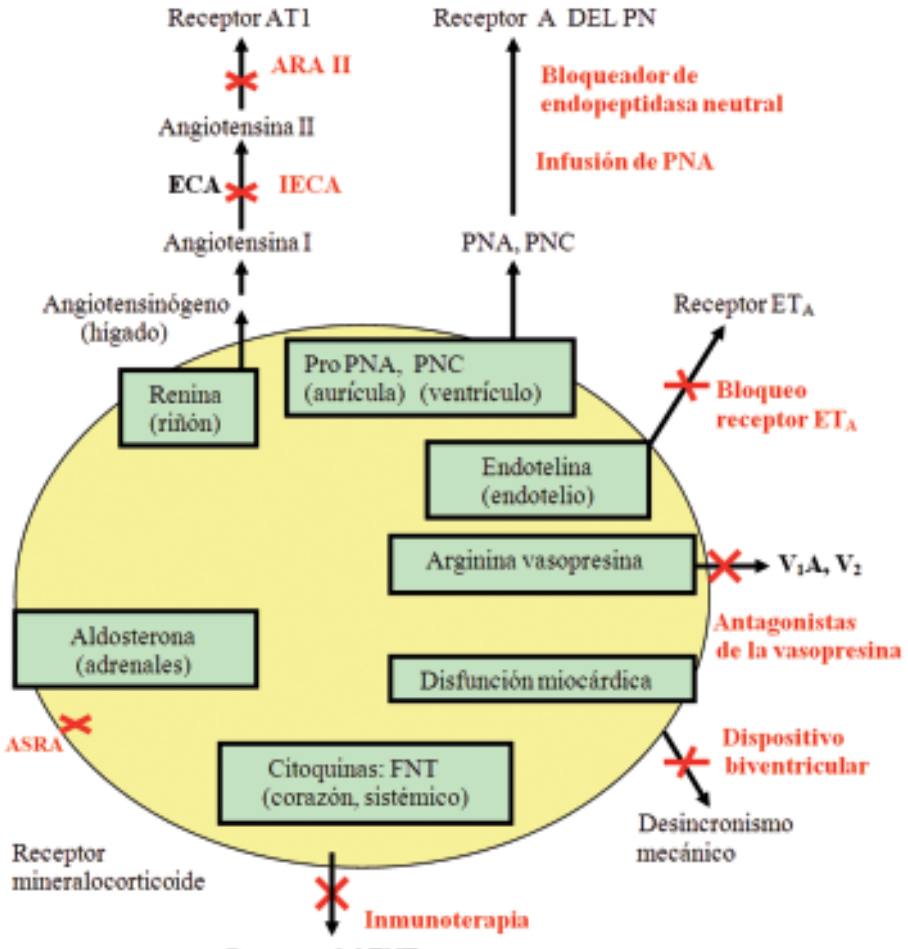
Antagonistas de la familia endotelina. La endotelina-1 (ET-1) es la isoforma predominante de endotelina, el vasoconstrictor más potente identificado hasta el momento. La ET-1 se produce en el sistema cardiovascular y actúa como hormona autocrina y paracrina, estimulan los eventos celulares que promueven crecimiento patológico e hipertrofia en el miocardio. Los niveles de ET-1 son de 2 a 3 veces más altos en pacientes con IC y tienen una significación pronóstica, ya que son inversamente proporcionales a la FEVI y el índice cardíaco y, directamente proporcional a la clase funcional de la NYHA. El incremento de ET-1 luego del infarto del miocardio predice la reducción de la sobrevida a un año. Sus efectos están mediados a través de dos receptores diferentes: ET_A y ET_B. El primero, se encuentra en las células musculares lisas de los vasos, en los cardiocitos y en los fibroblastos y media la vasoconstricción. El segundo, se encuentra en el endotelio vascular y media la vasodilatación dependiente de óxido nítrico y la síntesis y depuración de ET-1 de la circulación, ya que la ET-1 tiene un importante papel en la regulación fisiológica de la función cardiovascular, sobre todo en los vasos sanguíneos, el bloqueo del receptor ET_A representa un nuevo enfoque terapéutico en la IC. En los primeros estudios clínicos con bloqueadores del receptor para la ET-1, en la IC se ha comprobado vasodilatación sistémica (disminución de la presión arterial media y de la resistencia vascular renal). En la actualidad se estudian síntomas de IC y sobrevida a largo plazo con más de 12 fármacos, incluyendo el darusentan, sitaxsentan, tezosentan y bosentan, bloqueadores no selectivos de los receptores ET_A y ET_B. Con el bosentan se ha comprobado mejoría hemodinámica durante 14 días en pacientes con tratamiento convencional triple. También se están desarrollando bloqueadores selectivos del receptor ET_A.

Bloqueo de la vasopresina. La arginina vasopresina circulante (AVP) es un potente vasoconstrictor y los niveles elevados de AVP, pueden causar vasoconstricción sistémica y contribuir a la hiponatremia, a menudo vista en pacientes con ICC avanzada. Los niveles de AVP se incrementan al doble de lo normal en pacientes con ICC sintomática. Los diuréticos del asa y del túbulo proximal, son tratamientos comunes para disminuir los niveles de AVP, sin embargo, su uso conlleva pérdida de electrólitos y activación del SRAA. Los antagonistas de la vasopresina o vaptanes no producen los efectos negativos de los diuréticos, por lo que ha aumentado el interés en el empleo de ellos en el tratamiento de la IC. La actividad de la AVP está mediada por 2 receptores V_1 (V_{1A} y V_{1B}). El V_{1A} se encuentra en los vasos sanguíneos y en el miocardio y actúa como vasoconstrictor y estimulante del miocardio. El V_{1B} solo tiene efectos circulatorios indirectos y no parece tener un efecto cardiovascular importante. El receptor V2 media los efectos de AVP en la excreción de agua en el túbulo colector del riñón. Los antagonistas de AVP pudieran tener beneficio clínico, reduciendo la resistencia vascular sistémica e incrementando el GC en pacientes con IC y elevación de los niveles de AVP. En modelos animales los vaptanes inducen acuaresis, disminuyen la congestión pulmonar y la presión diastólica del ventrículo izquierdo con mínima pérdida de electrólitos y sin activación adicional del sistema simpático o del SRAA.

Los antagonistas de la vasopresina o vaptanes no producen los efectos negativos de los diuréticos, por lo que ha aumentado el interés en el empleo en el tratamiento de la IC. La actividad de la AVP está mediada por 2 receptores V_1 (V_{1A} y V_{1B}). El V_{1A} se encuentra en los vasos sanguíneos y en el miocardio y actúa como vasoconstrictor y estimulante del miocardio. El V_{1B} solo tiene efectos circulatorios indirectos y no parece tener un efecto cardiovascular importante. El receptor V_2 media los efectos de AVP en la excreción de agua en el túbulo colector del riñón.

Los antagonistas de AVP pudieran tener beneficio clínico reduciendo la resistencia vascular sistémica e incrementando el gasto cardíaco en pacientes con IC y elevación de los niveles de AVP. En modelos animales los vaptanes inducen acuaresis, disminuyen la congestión pulmonar y la presión diastólica del ventrículo izquierdo con mínima pérdida de electrólitos y sin activación adicional del sistema simpático o del SRAA. Los estudios clínicos en humanos en fase 1 se han desarrollado sin efectos adversos serios o cambios electrolíticos o electrocardiográficos. Los efectos secundarios más frecuentes son sed y diuresis. Los estudios clínicos fase 2 y 3 se realizan con antagonistas de la vasopresina en pacientes con IC clase II-IV, tratados además con los fármacos convencionales.

Marcapaso biventricular. El marcapaso doble cámara biventricular puede mejorar sustancialmente la función sistólica en algunos pacientes con cardiomiopatía dilatada y retardo de la conducción. Además, la preexcitación ventricular observada en la disfunción sistólica produce una contracción no coordinada que puede contrarrestarse estimulando concomitantemente la pared opuesta, por lo que restauran la sinergia de contracción. Esta maniobra pudiera mejorar la fracción de eyección. Estudios no controlados de estimulación biventricular han reducido síntomas en algunos pacientes así como han mejorado su capacidad para caminar 6 min. El riesgo, el costo y la dificultad técnica en implantar el electrodo del ventrículo izquierdo han hecho que este método no se haya extendido. En la figura 8.8 se representan las vías neurohumorales que están siendo investigadas para futuros tratamientos de la IC.



ASRA: antagonista selectivo del receptor de la aldosterona: PNA: Péptido natriurético Auricular; PNC: Péptido natriurético cerebral; ARA II: Antagonista del receptor de la angiotensina II; Receptor ET_A: receptor de la endotelina tipo A; V_1A y V_2: receptores para arginina vasopresina; FNT: Factor de necrosis tumoral; AT_1: Receptor de la angiotensina. tipo I; IECA: Inhibidor de la enzima conversora de angiotensina.

Fig. 8.8. Vías neurohumorales activadas en la insuficiencia cardíaca que están en investigación para futuros tratamientos.

Como conclusión, el tratamiento de la IC debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente, extrapolando los datos de la investigación y de los ensayos clínicos y combinándolos con el juicio del clínico.

Bibliografía

American Heart Association (1997): Heart and stroke statistical update. AHA Dallas.

Braunwald, E. y M.R. Bristow (2000): "Congestive heart failure: fifty years of progress". Circulation; 102:IV-14.

Davies, M.K., C.R. Gibbs, G.Y.M. (2000): "ABC of heart failure: management: diuretics, ACE inhibitors and nitrates". BMJ ; 320: 428-31.

Futterman, L.G. y L. Lemberg (2001): "Heart failure: update on treatment and prognosis". Am J Crit Care;10(4):285-93.

Gibbs, C.R., M.K. Davies, G.Y.H. Lip (2000): "ABC of Heart Filure: Management: digoxin, and other inotropes, ? blockers and antiarrhythmic and antithrombotic treatment". BMJ ; 320:495-8.

Harrison, O. (2006): "Enfermedades del aparato cardiovascular". Sección 3. Enfermedades del corazón. En. Insuficiencia cardíaca y cor pulmonale. The McGraw-Hill Companies.

Harvard Heart Letter (2001): The evolution of congestive heart failure care. Harvard Health Publications.htm.

Heart Failure Society of America (1999): "Practice guidelines HFSA guidelines for management of patients with heart failure by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches". J Card Fail; 5(4):357-82.

Kayser, S.R. (2000): "Spironolactone in the management of congestive heart failure". Prog Cardiovasc Nurs;15(4):145-8. http://www.medscape.com/LeJacq/PCN/2000/v15.n04/pcn1504.03.kayser/.

Krum, H. (2000): "New and emerging pharmacological strategies in the management of Chronic heart failure". Current opinion in Pharmacology; 1:126-133.

Lonn, E. y R. McKelvie (2000): "Regular Review: Drug treatment in heart failure". BMJ;320:1188-92.

Mandeep, R. y M.D. Mehra (2001): "Optimizing outcomes in the patient with acute decompensated heart failure". American Heart Journal; 151(3):571-9.

Nohria, A. et al (2002): "Medical management of advanced heart failure". JAMA; 287:628 [PMID: 11829703].

O´Brien, T.X. y A.M. Brown (2000): "Upcoming therapies for heart failure". Clinical Cornerstone 2000; 3(2):36-44. http://pharmacotherapy.medscape.com/excerptaMed/Clin Cornerstne/2001/v03.n02/

Rodgers, J.E. y J.H. Patterson (2001): Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. Am J Health-Syst Pharm; 58(8):671-683. http://www.medscape.com/ASHP/AJHP/2001/v58.n08/ajhp

Smith, A.J., J.S. Wenher, H.J. Manley, et al. (2001): "Current role of ?-adrenergic blockers in the treatment of chronic congestive heart failure". Am J Health-Syst Pharm;58(02):140-5.

Torp-Pedersen, C., P.A. Poole-Wilson, K. Swedberg, J.G.F. Cleland, A. Di Lenarda, et al. (2005): "Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure" COMET. American Heart Journal; 149(2): 370-6.

Wilcox, C.S. (2004): Diuretics, in the kidney, BM Brenner (ed), Philadelphia, 7th. ed.



Capítulo 9

Cardiopatía isquémica

Caridad Peña Fleites

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los principales problemas de salud de la sociedad contemporánea. Según el último reporte de la OMS, estas enfermedades son la principal causa de invalidez y muerte prematura en el mundo. Afectan principalmente a los países desarrollados, y se han incrementando de manera alarmante en los que están en vía de desarrollo.

Los grandes avances alcanzados en las últimas 3 décadas en cuanto al diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, han contribuido a la reducción de la mortalidad por estas causas, sin embargo, la incidencia sigue siendo alta, ya que los logros en cuanto a la prevención, no son suficientes.

En Cuba, la cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte; representa el 80% de todas las muertes por enfermedades cardíacas en ambos sexos.

La tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en 1990 fue de 170,2 por 100 000 habitantes, y tuvo una significativa reducción a 135,4 por 100 000 habitantes en el 2000. Este hecho, podría ser una consecuencia de la crisis económica que vivió el país durante el llamado "período especial" (década del 90), durante el cual la población modificó su estilo de vida (menor consumo de calorías, incremento de la actividad física y disminución del peso corporal). Estudios recientes sobre el impacto que la crisis tuvo en la población, reportan que en Cuba las tasas de mortalidad disminuyeron marcadamente desde 1997 a 2002; en 51 % la de diabetes, en 35 % la de enfermedad arterial coronaria, en 20 % la de *ictus* y en 18 % la mortalidad por todas las causas. La tasa de fallecidos por enfermedad isquémica del corazón en el 2006 fue de 135,0 por cada100 000 habitantes. Estos datos reafirman la importancia que tiene el estilo de vida en la conservación de una buena salud, así como en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Conductas previas (factores de riesgo) que condicionan el desarrollo de la aterosclerosis, son responsables de la enfermedad arterial coronaria y de sus complicaciones. La incidencia de muchos de esos factores está determinada por el estilo de vida. El tabaquismo, la HTA, la dislipidemia, la obesidad y el sedentarismo, constituyen factores de riesgo modificables. Dentro de los no modificables se encuentran la edad, el sexo masculino, los antecedentes familiares en primer grado de enfermedad coronaria prematura, la diabetes y la presencia de enfermedad coronaria.

La reducción de la morbilidad y la mortalidad por cardiopatía isquémica puede lograrse mediante la modificación y el control de los factores de riesgo cardiovascular. En este sentido, el médico de la familia, conocedor del estado de salud de la población que atiende, está en una posición privilegiada para realizar acciones de promoción de salud que contribuyan a modificar los hábitos no saludables en su comunidad.

Angina de pecho

El principal síntoma de la cardiopatía isquémica es la angina de pecho, definida por la Sociedad Española de Cardiología como: "el dolor, opresión o malestar, generalmente torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria", asociado principalmente con una enfermedad coronaria obstructiva. El término *angina de pecho* fue introducido por William Herberden en 1768, quien lo describió como una sensación de estrangulación y ansiedad, distinto de otras formas de dolor torácico.

La angina de pecho puede clasificarse de acuerdo con su forma de presentación clínica y su pronóstico en angina estable y angina inestable (angina de reciente comienzo, angor progresivo, angina al reposo, en donde se incluye la angina variante o de prinzmetal y la angina posinfarto).

En la angina estable crónica, el dolor es desencadenado por el esfuerzo físico o el estrés emocio-

nal y presenta un patrón relativamente constante por mucho tiempo, en cuanto a su duración, frecuencia e intensidad.

La angina inestable es un cuadro más grave, el riesgo de infarto es mayor, el dolor ha empeorado progresivamente con incremento de su patrón habitual y aparece con el mínimo esfuerzo o en reposo.

La complicación más seria de la cardiopatía isquémica es el infarto agudo del miocardio. La mayoría de los fallecimientos por esta causa ocurren antes de que el paciente llegue al hospital. Se calcula que la mortalidad por infarto del miocardio es de 10 % durante el ingreso hospitalario y los porcentajes de reinfarto durante el primer año están entre 10 y 15 %. La mortalidad es mayor en el anciano.

Existen diferencias en las manifestaciones primarias de la cardiopatía isquémica entre mujeres y hombres. En la mujer la primera manifestación de cardiopatía isquémica más frecuente es la angina estable, mientras que en el hombre es el infarto agudo del miocardio o la muerte súbita.

Los síndromes coronarios agudos incluyen a la angina inestable y el infarto del miocardio.

Fisiopatología de la cardiopatía isquémica

En el individuo normal, la perfusión miocárdica se mantiene gracias al adecuado balance que existe entre las demandas y el aporte de oxígeno al corazón (Fig. 9.1). Los requerimientos de oxígeno por el miocardio están estrechamente relacionados con la capacidad del corazón para extraer oxígeno de la sangre arterial y con el flujo sanguíneo coronario. En el estado de reposo, la extracción de oxígeno desde la circulación coronaria es casi máxima, por lo que durante el ejercicio, el aumento del flujo sanguíneo coronario, es quien compensa el incremento de las demandas miocárdicas de oxígeno. El flujo regional es ajustado por mecanismos de autorregulación. Las arteriolas de resistencia intramiocárdica son muy sensibles a ligeras alteraciones de la concentración local de oxígeno y pueden dilatarse al máximo para proporcionar una adecuada perfusión en situaciones que así lo requieren.

En el paciente con cardiopatía isquémica, la angina de pecho aparece cuando el flujo coronario es insuficiente para mantener una adecuada oxigenación del tejido, es decir, cuando existe un desequilibrio entre el aporte y las necesidades miocárdicas de oxígeno.

En la angina estable crónica la isquemia se produce cuando el incremento de las necesidades miocárdicas de oxígeno durante el ejercicio, no puede ser compensado con un adecuado aumento del flujo sanguíneo como causa de la existencia de placas de ateromas en las arterias coronarias que comprometen la luz en más de 70 % (isquemia por demanda). En respuesta a la isquemia que aparece distal a la placa, las arteriolas de resistencia pueden estar dilatadas al

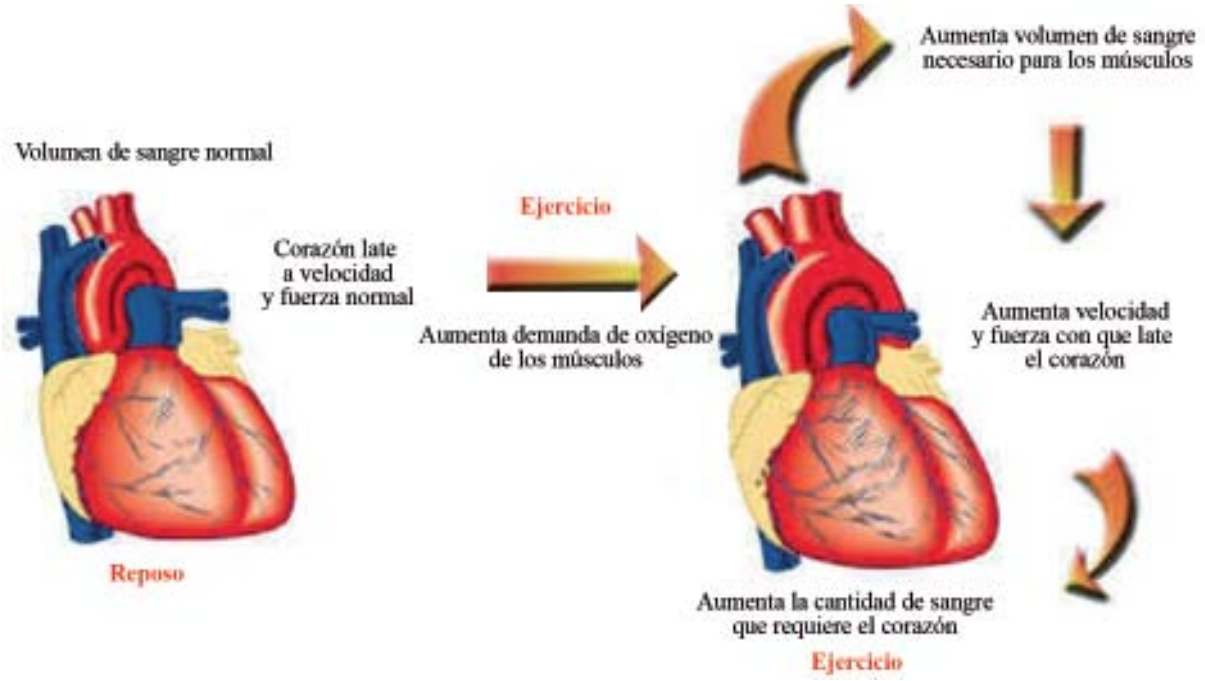


Fig. 9.1. En el sujeto normal existe un adecuado equilibrio entre el aporte y las necesidades miocárdicas de oxígeno. Durante el ejercicio aumenta la demanda de oxígeno por el miocardio que es compensada con un aumento del flujo sanguíneo coronario.

máximo. En estas condiciones y durante el reposo, el flujo coronario puede mantener la viabilidad del miocardio. Sin embargo, cuando aumentan los requerimientos de oxígeno por el miocardio durante el ejercicio, la probabilidad de que se produzca un incremento del flujo coronario, a expensas de una vasodilatación adicional es casi nula y como consecuencia aparece la angina. Es de señalar que la secreción de óxido nítrico (sustancia vasodilatadora endógena sintetizada por el endotelio de los vasos coronarios), está afectada por la disfunción endotelial que resulta del proceso aterosclerótico.

Con menor frecuencia, la angina puede ser causada por un vasospasmo, con la consiguiente disminución del aporte de oxígeno al miocardio (angina variante). En los pacientes con angina inestable, la isquemia es originada por la disminución transitoria del flujo sanguíneo, como resultado de la fisura de una placa ateromatosa (placa vulnerable) en una arteria coronaria, que al entrar en contacto con la sangre, estimula la agregación plaquetaria y la formación de trombos, con vasoconstricción concomitante (isquemias por aporte) (Fig.9.2). La oclusión total del vaso provoca el infarto agudo del miocardio (necrosis del músculo cardíaco producida por isquemia prolongada).

Como se ha demostrado, desde el nacimiento comienza el proceso aterosclerótico, que de por sí, no suele ser fatal. La causa fundamental de los eventos coronarios agudos es la vulnerabilidad de la placa para sufrir ruptura y promover la formación de trombos que ocluyen parcial o totalmente los vasos coronarios.

Mecanismos antianginosos generales y clasificación de los fármacos

El *principal objetivo* del tratamiento de la angina estable es disminuir el riesgo de infarto del miocardio y la muerte y en segundo lugar, reducir los síntomas, prevenir la recurrencia de la isquemia y mejorar la calidad de vida del paciente.

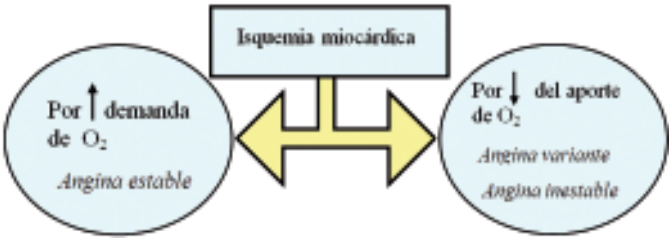


Fig. 9.2. Causas de la isquemia miocárdica La existencia de una estenosis fija en una arteria coronaria provocada por una placa de ateroma, puede ocasionar una isquemia por demanda, como ocurre en la angina estable crónica. La disminución del flujo sanguíneo coronario por la presencia de un trombo en un vaso coronario o por un vasospasmo, determina una isquemia por aporte. Es frecuente que ambos tipos de isquemia coexistan en el paciente con angina.

Un aspecto importante de la terapéutica de la cardiopatía coronaria y de la angina de pecho es lograr que el paciente modifique su estilo de vida (vigilar el peso corporal, realizar ejercicios físicos, disminuir la ingestión de alcohol, consumir una dieta saludable, combatir el estrés) y controle los factores de riesgo coronario (hipertensión arterial, dislipidemia, hábito de fumar y diabetes), lo que ayuda a limitar el proceso aterosclerótico.

En el tratamiento sintomático, los principales fármacos antianginosos que se utilizan, restablecen el equilibrio entre el aporte y las necesidades miocárdicas de oxígeno por 2 mecanismos fundamentales:

1. a) Aumentan el flujo sanguíneo coronario (incremento del aporte de oxígeno al miocardio).
   b) Reducen el trabajo del corazón (disminución de las demandas miocárdicas de oxígeno) (Cuadro 9.1).
2. Otros medicamentos de introducción más reciente en el mercado, conocidos con el nombre de fármacos metabólicos, mejoran el metabolismo energético del miocardio durante la isquemia.

Así, en la actualidad, los medicamentos antianginosos pueden clasificarse, de acuerdo con sus mecanismos antiisquémicos, en 2 grupos: fármacos hemodinámicos y fármacos metabólicos (Cuadro 9.2).

En general, los fármacos antianginosos disponibles, solo previenen o alivian la angina. Sin embargo, los bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos además de ser muy útiles en el control de la angina, también disminuyen la mortalidad en el infarto agudo del miocardio y reducen el riesgo de reinfarto.

El tratamiento de base de la angina estable usualmente se realiza con bloqueadores betaadrenérgicos, nitratos y bloqueadores de los canales de calcio.

No obstante, en los pacientes con enfermedad coronaria establecida y antecedente de infarto previo, HTA, disfunción sistólica ventricular izquierda, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, se recomienda el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las características farmacológicas de este último grupo, pueden revisarse en los capítulos 7 y 8.

El objetivo del tratamiento en la angina variante es reducir el vasospasmo, por lo que debe ser tratada con los vasodilatadores de arterias coronarias (bloqueadores de canales de calcio y nitratos).

Cuadro 9.1. Determinantes del aporte y del consumo de oxígeno por el miocardio

Acciones que contribuyen a aumentar el aporte de oxígeno al miocardio

Disminución de la resistencia de los vasos coronarios. Intervienen los siguientes factores:

Metabólicos. La hipoxia conduce a la producción de metabolitos que son potentes vasodilatadores (adenosina)

Mecánicos. Los vasos coronarios y en especial los subendocárdicos son fuertemente comprimidos durante la sístole, por lo que esta zona es la más vulnerable a la isquemia. La perfusión miocárdica ocurre durante la diástole

Neurohumorales. Las catecolaminas estimulan los receptores alfa de los vasos epicárdicos coronarios y producen vasocontricción. En los vasos de resistencia predominan los receptores beta cuya estimulación produce vasodilatación

Aumento del tiempo de perfusión subendocárdica. Este efecto se produce cuando se prolonga la duración de la diástole como resultado de la disminución de la frecuencia cardíaca

Incremento del gradiente de perfusión coronario. La presión de perfusión que manda sangre al subendocardio está determinada por la diferencia entre la presión aórtica y la presión ventricular al final de la diástole. Cuando disminuye esta última, aumenta el gradiente de perfusión

I*ncremento del flujo sanguíneo colateral*

Adecuado contenido de oxígeno arterial

Acciones que contribuyen a disminuir las necesidades miocárdicas de oxígeno

Reducción de la frecuencia cardíaca

Disminución de la contractilidad

Reducción de la tensión de la pared ventricular (tensión intramiocárdica). La tensión de la pared ventricular depende de:

- La presión sistólica ventricular (poscarga) la cual está relacionada con resistencia vascular periférica
- Además depende del volumen ventricular al final de la diástole (precarga), el cual está determinado por el retorno venoso
- La disminución de la presión arterial y/o del retorno venoso causan una reducción de la poscarga y/o de la precarga respectivamente y de la tensión de la pared ventricular

Cuadro 9.2. Medicamentos antianginosos

Fármacos hemodinámicos

Son los más utilizados, Incrementan el aporte y reducen los requerimientos miocárdicos de oxígeno, al disminuir la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca. A este grupo pertenecen los siguientes medicamentos:

Nitratos. Trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritilo, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida

Bloqueadores betaadrenérgicos: propranolol, atenolol, metoprolol, nadolol, acebutolol y otros

Bloqueadores de los canales de calcio: dihidropiridinas (nifedipina); no dihidropiridinas (verapamilo y diltiazem)

Molsidomina

Nicorandil

Fármacos metabólicos

Sus efectos no se acompañan de cambios en la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Uno de los medicamentos más conocidos es la t*rimetazidina*.

Dado que la fisura de una placa aterosclerótica con trombosis coronaria es la alteración fisiopatológica responsable de la angina inestable, su tratamiento debe incluir fármacos antitrombóticos (aspirina, clopidogrel, heparina y antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa si hay intervensionismo) y fármacos antianginosos (bloqueadores beta adrenérgicos y nitratos).

En la fase aguda del infarto, existen evidencias de que los trombolíticos (estreptoquinasa), los antiagregantes plaquetarios (aspirina más clopidogrel), los bloqueadores beta y los IECA de angiotensina, reducen la mortalidad y deben administrarse desde los primeros momentos. El objetivo de la utilización de los trombolíticos es restaurar la permeabilidad de la arteria ocluida lo más rápido posible, con la finalidad de restablecer el flujo sanguíneo, reducir el área de necrosis y limitar así la disfunción ventricular y las arritmias. La terapia de reperfusión es la piedra angular en el tratamiento de las primeras etapas del infarto, por lo que el tiempo constituye un factor determinante y de la rapidez con que se proceda dependerá su pronóstico, ya que su mayor beneficio se obtiene cuando se realiza en las primeras 12 h de iniciados los síntomas. Se ha demostrado que la administración de

estreptoquinasa en los primeros 60 min de evolución del infarto reduce la mortalidad en 47 %.

En la prevención secundaria, tras un infarto de miocardio, todos los pacientes deben ser tratados con aspirina, bloqueadores betaadrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas, ya que está demostrado que reducen la mortalidad y morbilidad cardiovascular. En el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también previenen la remodelación ventricular después de un infarto agudo del miocardio, disminuyen el riesgo de reinfarto y el de desarrollar insuficiencia cardíaca. Además, se recomienda que los pacientes con enfermedades cardiovasculares, reciban la vacuna de la influenza anualmente.

Los antiagregantes plaquetarios y en especial la aspirina, están indicados en todas las etapas de la cardiopatía isquémica (angina estable, angina inestable, infarto agudo del miocardio y prevención secundaria del infarto), ya que reducen los eventos adversos cardiovasculares. Las dosis antitrombóticas óptimas de aspirina están entre 75 y 150 mg/día y debe indicarse a todos los pacientes excepto si existe contraindicación para su uso. Las dosis inferiores a 75 mg son menos efectivas. El fármaco alternativo en caso de alergia o intolerancia a la aspirina es el clopidogrel (75 mg/día).

En la actualidad existen claras evidencias de los beneficios que brinda el empleo de fármacos hipolipemiantes en la prevención de los eventos cardiovasculares, ya que la aterosclerosis y los procesos aterotrombóticos son responsables de los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto del miocardio) como ya se estudió. Estos beneficios se observan en los pacientes con enfermedad coronaria, aunque tengan una ligera o moderada elevación de los niveles del colesterol LDL. En general, las cifras de LDL colesterol deben ser inferiores a 115 mg/dL (3 mmol/L) y las de colesterol total menores que 190 mg/dL (5 mmol/L). En los pacientes con enfermedad coronaria crónica y en diabéticos, las cifras de LDL colesterol deben ser menores que 100 mg/dL (2,5 mmol/L) y menos de 175 mg/dL (4,5 mmol/L) las del colesterol total. La hipertrigliceridemia (200 mg/dL) también debe ser tratada, ya que se considera un factor independiente de riesgo cardiovascular; se recomiendan cifras de triglicéridos < 150 mg/dL. Dentro de los fármacos hipolipemiantes, los más recomendables son las estatinas ya que estabilizan la placa aterosclerótica, detienen su progresión y producen regresión de la misma y disminuyen el riesgo de complicaciones cardiovasculares ateroscleróticas, tanto en la prevención primaria como en la secundaria. También pueden emplearse, según el perfil lipídico del paciente, las resinas de intercambio iónico, el ácido nicotínico o los fibratos. En Cuba se fabrica el policosanol, un hipolipemiante útil en la hipercolesterolemia y que además, tiene propiedad antiagregante plaquetaria. Los detalles sobre los fármacos utilizados en las dislipidemias aparecen en el capítulo 20.

Beneficios demostrados con el uso de las estatinas:

1. Disminuyen los eventos coronarios mayores.
2. Disminuyen la mortalidad por cardiopatía isquémica.
3. Disminuyen el *ictus*.
4. Reducen la mortalidad total.

En resumen, en el tratamiento de la cardiopatía isquémica se deben tomar en consideración las más relevantes evidencias científicas, para brindar una asistencia médica basada en los mejores datos disponibles en la actualidad.

Los niveles de evidencias se clasifican en:

1. Nivel A: los datos provienen de múltiples ensayos clínicos randomizados con gran número de pacientes.
2. Nivel B: los datos provienen de un número limitado de ensayos clínicos randomizados con un pequeño número de pacientes o del cuidadoso análisis de estudios no randomizados o de estudios observacionales.
3. Nivel C: la recomendación surge de un consenso de expertos.

Las recomendaciones se clasifican en:

a) Clase I: cuando hay evidencias y/o acuerdo general de que un procedimiento o tratamiento es útil y efectivo.
b) Clase II: si existen evidencias conflictivas y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad o eficacia de un procedimiento o tratamiento.
   - Clase IIa: el peso de la evidencia u opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
   - Clase IIb: la utilidad/eficacia está menos establecida por evidencia u opinión.
c) Clase III: hay evidencias y/o acuerdo general que un procedimiento o tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos hasta puede ser peligroso.

Las recomendaciones para prevenir el infarto y la muerte y reducir los síntomas de isquemia en los pacientes con angina estable aparecen en la tabla 9.1.

Tabla 9.1. Recomendaciones para prevenir el infarto y la muerte y reducir los síntomas de isquemia en los pacientes con angina estable

Recomendaciones	Clase I	Clase IIa	Clase IIb	Clase III	Evidencia
Aspirina (si no hay contraindicación)	X				A
Bloqueador beta oral en pacientes con infarto de miocardio previo o insuficiencia cardíaca	X				A
Bloqueador beta-1 como tratamiento inicial en pacientes sin infarto previo, elevar la dosis gradualmente hasta alcanzar la dosis máxima	X				A
Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina en todos los pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, hipertensión, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio previo.	X				A
Estatina a todos los pacientes con enfermedad coronaria	X				A
Nitroglicerina sublingual para las crisis agudas de angina y profilaxis situacional	X				B
Bloqueador de canales de calcio en caso de ineficacia o intolerancia a los bloqueadores beta	X				A
Nitrato de acción prolongada o nicorandil en caso de ineficacia o intolerancia a los bloqueadores beta	X				C
Si la monoterapia con bloqueador beta es insuficiente agregar bloqueador de canal de calcio dihidropiridina	X				B
Si la monoterapia con bloqueador de canal de calcio o la terapia combinada (bloqueador de canal de calcio con un bloqueador beta) es ineficaz, sustituir el bloqueador de canal de calcio por un nitrato de acción prolongada o por nicorandil		X			C
Clopidogrel si existe contraindicación a la aspirina		X			B
Fibratos en pacientes con bajos niveles de HDL y altas de triglicéridos con diabetes o síndrome metabólico			X		B
Agentes metabólicos como terapia añadida o como terapia de sustitución en caso de intolerancia al tratamiento convencional			X		B

Fármacos hemodinámicos

Nitritos y nitratos

Son los fármacos antianginosos más antiguos, se conocen desde el siglo XIX, y en la actualidad se siguen empleando para el alivio del dolor en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Propiedades químicas. Los nitritos y nitratos orgánicos son esteres de ácido nitroso y del ácido nítrico respectivamente. Los nitratos tienen el grupo funcional (ONO_2) en su estructura y los nitritos el grupo (NO_2). Los más utilizados son: el trinitrato de glicerilo, el tetranitrato de pentaeritritilo, el dinitrato de isosorbide y el mononitrato de isosorbide.

Acciones farmacológicas. Efectos hemodinámicos. Los nitritos y nitratos son útiles tanto en la angina de esfuerzo como en la vasospástica. Los nitratos producen dilatación de los vasos periféricos (arterias y venas). Sin embargo, este efecto es más prominente en el lecho venoso y se produce a dosis bajas. La venodilatación trae como consecuencia una disminución del retorno venoso y del volumen ventricular al final de la diástole (reducción de la precarga). Bajas dosis de nitratos producen mínimos efectos sobre la RVP. Dosis altas, causan una venodilatación adicional y disminuyen, además, la RVP, por tanto, reducen la presión arterial y la presión sistólica ventricular (reducción de la poscarga). Como resultado de la dismi-

nución del retorno venoso y en menor grado, de la presión arterial, ellos reducen la tensión de la pared ventricular (tensión intramiocárdica) y las necesidades miocárdicas de oxígeno. Al reducir la tensión de la pared ventricular, los nitratos incrementan, de forma indirecta, el gradiente de perfusión coronario. La reducción de trabajo en el corazón y de las demandas miocárdicas de oxígeno es el mecanismo principal que explica el beneficio que ofrecen los nitratos en los pacientes con angina estable crónica.

Es de señalar que como estos fármacos producen venodilatación y disminución del retorno venoso, provocan un descenso de la presión capilar pulmonar.

En respuesta al efecto vasodilatador de los nitratos, puede aumentar la actividad simpática de origen reflejo, con el resultante incremento de la FC, la contractilidad miocárdica y las necesidades de oxígeno por el miocardio. Este efecto es dependiente de la dosis. Por tanto, altas dosis pueden favorecer la aparición de isquemia y angina como consecuencia del aumento del trabajo cardíaco. Los nitratos no ejercen efectos directos sobre los nodos sinuauricular y aurículo-ventricular ni sobre la contractilidad miocárdica.

No obstante, el efecto neto de los nitratos es la reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno.

En los vasos coronarios los nitratos producen vasodilatación, pero no causan un incremento del flujo coronario total. Producen una dilatación de los vasos colaterales y redistribuyen el flujo coronario desde la región epicárdica a la subendocárdica. Experimentalmente se ha demostrado que incrementan el flujo coronario en la zona isquémica a expensas de una reducción del flujo en las áreas no isquémicas. Además, reducen el vasospasmo de las arterias epicárdicas y disminuyen la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio, pero no actúan en los vasos de resistencia coronario. Mediante estas acciones, los nitratos incrementan el aporte de oxígeno al miocardio. Este parece ser el mecanismo antianginoso fundamental en los pacientes con angina de origen vasospástico. Todos estos fármacos ejercen un efecto antiagregante plaquetario (Fig. 9.3).

Mecanismo de acción. Actualmente se plantea que los nitritos y nitratos orgánicos liberan el radical libre reactivo óxido nítrico cuando ingresan a la pared vascular. Este proceso requiere de la presencia de grupos sulfhidrilos reducidos (R-SH) intracelulares, que provienen fundamentalmente del aminoácido cisteína. El óxido nítrico estimula a la guanilatociclasa soluble citosólica y se forma 3'5' monofosfato cíclico de

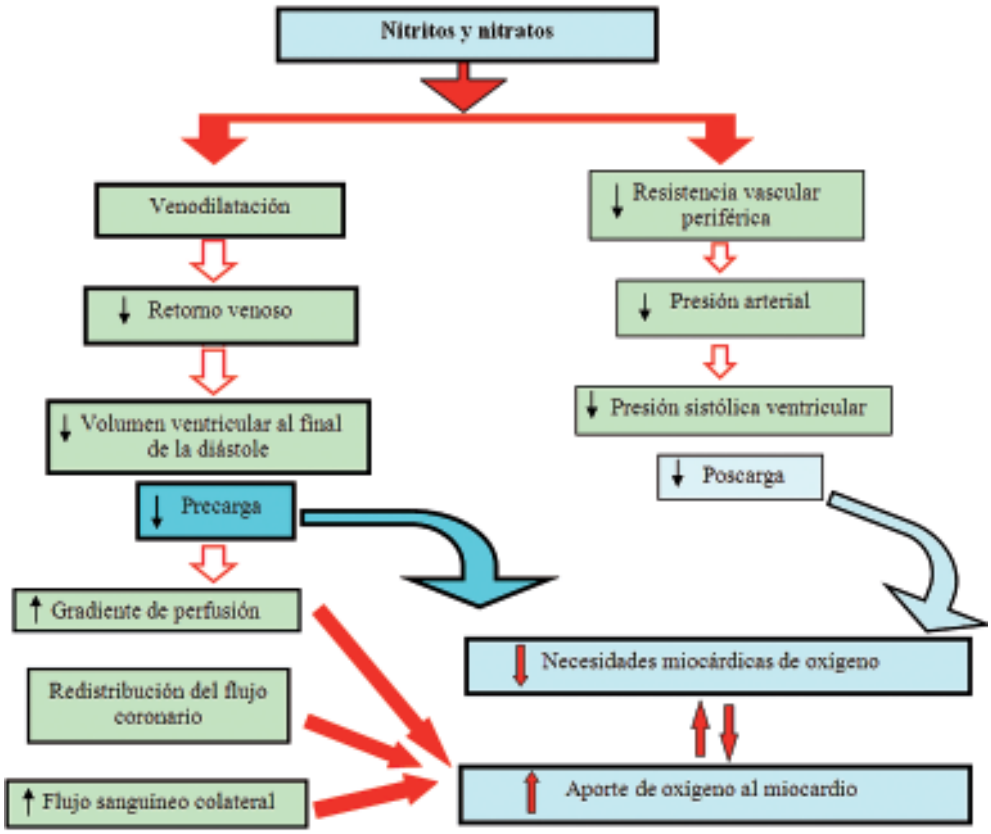


Fig. 9.3. Efectos hemodinámicos de los nitratos.

guanosina (GMPc). El incremento del GMPc activa a una proteína quinasa dependiente de GMP, que provoca la desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina. Para que se active el aparato contráctil (interacción actina-miosina), las cadenas ligeras de miosina deben estar fosforiladas (Fig. 9.4)

Hoy en día se conoce que el óxido nítrico es un potente vasodilatador endógeno que es liberado por el endotelio intacto. Esta molécula inhibe la agregación de las plaquetas y los leucocitos al endotelio y regula la angiogénesis (estimulación del crecimiento de la circulación colateral). En los pacientes con aterosclerosis e hipercolesterolemia, la liberación de óxido nítrico está afectada como consecuencia de la disfunción endotelial. Sin embargo, los nitratos son donadores exógenos de óxido nítrico y producen vasodilatación aún cuando el endotelio esté lesionado.

Otras acciones farmacológicas. Los nitratos producen relajación del músculo liso bronquial, gastrointestinal, biliar, uterino y de las vías urinarias.

Farmacocinética. Trinitrato de glicerilo. Es un fármaco muy liposoluble y se absorbe rápidamente cuando se administra por cualquier vía (sublingual, oral y tópica); también se administra por vía i.v. Sin embargo, su biodisponibilidad oral es baja, como consecuencia del intenso efecto de primer paso a que se ve sometido por la enzima glutatión nitrato orgánico reductasa. Sus metabolitos (mono y dinitrato de glicerilo) son menos activos que el compuesto original y se eliminan por vía renal. Es necesario individualizar el tratamiento de cada paciente, ya que existen importantes diferencias interindividuales con respecto a los niveles plasmáticos alcanzados así como en la duración del efecto antianginoso.

Existen varias formulaciones del producto: tableta (sublingual, de liberación sostenida y bucal), aerosol lingual, crema a 2 %, parche transdérmico y ámpulas para la vía i.v.

La elección de la vía de administración depende del objetivo del tratamiento.

Para el control de las crisis agudas o en la profilaxis a corto plazo (antes de realizar un ejercicio o en situaciones que pueden desencadenar la angina) tiene mayor importancia el inicio de acción del fármaco que la duración del efecto, por lo que la vía de elección es la sublingual, ya que el inicio de acción es rápido aunque la duración del efecto es breve. Con esta finalidad se utilizan tabletas de nitroglicerina que pueden triturarse si se desea un efecto más rápido, o el aerosol. Con la tableta, el efecto se pone de manifiesto en un plazo de 1 a 2 min y comienza a disminuir después de los 30 min. El t½ de la nitroglicerina es de 1 a 3 min. La eficacia del aerosol de nitroglicerina en la crisis aguda o en la profilaxis a corto plazo de la angina es similar al de la tableta sublingual, la ampolla contiene 200 dosis y descarga 0,4 mg por dosis.

Cuando el objetivo del tratamiento es la prevención a largo plazo de la angina, la duración del efecto del medicamento es más importante que su inicio de acción, y se utilizan los preparados de acción prolongada. Existen tabletas de nitroglicerina de liberación sostenida, sin embargo, su biodisponibilidad es deficiente. Este fármaco también está disponible en forma de comprimidos bucales que se colocan debajo del

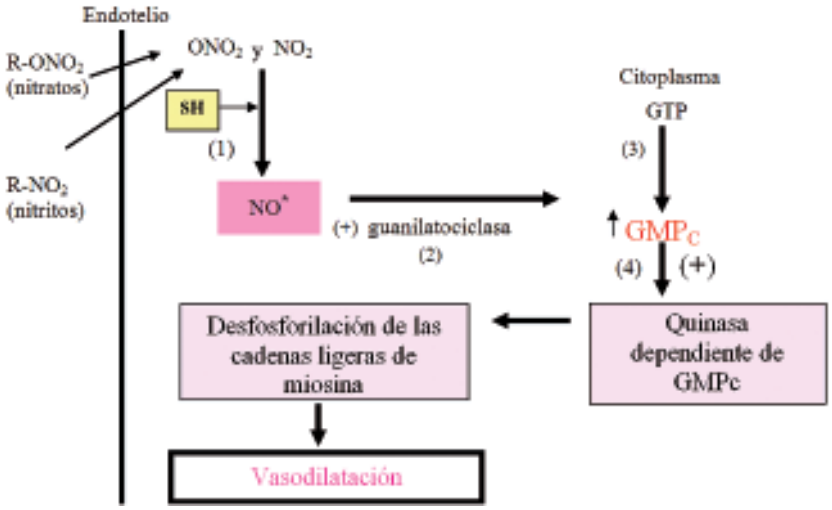


Fig. 9.4. Mecanismo de acción vasodilatador de los nitritos y nitratos orgánicos. Formación del radical libre óxido nítrico (NO*) en presencia de grupos sulfhidrilos (-SH) (1). Activación de la enzima guanilatociclasa soluble citosólica (2). Formación del 3'5' monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) intracelular a partir del trifosfato de guanosina (GTP) (3). Activación de la quinasa dependiente del GMPc (4) .

labio superior (sus efectos se mantienen por 5 h). Para lograr efectos más persistentes se utiliza la vía tópica. La crema de nitroglicerina a 2 % es útil principalmente para el control de la angina nocturna, el efecto se pone de manifiesto dentro de los 30 a 60 min tras su aplicación y dura hasta 7 h. La forma farmacéutica de mayor duración es el parche transdérmico, desde el cual, el medicamento se libera gradualmente y sus efectos se prolongan por 24 h.

Las ámpulas de nitroglicerina se han utilizado en el tratamiento de la angina inestable, el infarto agudo del miocardio y en la IC. Por esta vía, sus efectos antianginosos desaparecen tras la administración continua del fármaco, ya que aparece tolerancia. Después de suspender la infusión sus efectos se mantienen por 3 a 5 min.

Dinitrato de isosorbide. Este fármaco se utiliza en el control de la crisis aguda de angina por vía sublingual, así como en la profilaxis a largo plazo por v.o. Si se administra por vía sublingual, la absorción es más lenta y la acción más prolongada que cuando se administra la nitroglicerina por esa vía; su acción se inicia entre los 5 a 20 min y dura 60 min. Cuando se administra por v.o., su biodisponibilidad es de 20 a 25 % a causa del extenso metabolismo hepático de primer paso; sus efectos se inician aproximadamente a los 45 min y se prolongan por 8 h. En el hígado es metabolizado a 2 mononitrato de isosorbide y 5 mononitrato de isosorbide, con t ½ de 3 y 6 h, respectivamente. Ambos metabolitos son activos. Se recomienda ajustar las dosis en cada paciente, por la gran variabilidad interindividual que se observa.

Mononitrato de isosorbide. Este producto es resultado del metabolismo hepático del dinitrato de isosorbide, por lo que a diferencia de los demás nitratos, no es afectado por el efecto de primer paso, de ahí que su biodisponibilidad oral sea elevada (90 a 100 %). Después de administrarse por v.o., su acción se inicia aproximadamente a los 60 min y dura 8 h. Su t ½ es de aproximadamente 6 h. Existen preparados de liberación sostenida que se administran 1 vez al día. Se excreta por el riñón en parte sin cambios y en parte como un metabolito del glucurónido, que es inactivo.

Tolerancia a los nitratos. El desarrollo de tolerancia constituye uno de los principales problemas de la terapéutica con nitratos. Se observa con la administración prolongada y continua y con altas dosis de nitratos y se caracteriza por la disminución de la eficacia antianginosa. Aparece con rapidez (12 a 24 h de continua exposición a todos los nitratos de acción prolongada y con la infusión i.v.) y desaparece aproximadamente a las 12 h de haber suspendido la medicación. Raramente se produce cuando los nitratos se administran de forma intermitente, por vía sublingual, como ocurre en el tratamiento de las crisis agudas de angina. Existen distintas teorías que tratan de explicar este fenómeno, aunque se desconoce cual es el real mecanismo de su producción. Una de ellas considera que el agotamiento de los grupos sulfhidrilos después que el músculo liso vascular, se expone durante un tiempo prolongado a los nitratos, podría ser la causa. También se han postulado como posibles mecanismos, la activación del sistema renina angiotensina aldosterona, la expansión del volumen plasmático y la generación de radicales libres de oxígeno (superóxido derivado del endotelio) con incremento en la degradación del óxido nítrico.

Prevención de la tolerancia. Para evitar la tolerancia, se recomienda utilizar regímenes posológicos que dejen un *intervalo libre de nitratos* de 10 a 12 h cada día. En el caso del parche transdérmico, este debe retirarse durante 12 h, diariamente. El patrón y el horario de la angina son los que determinan cual debe ser el esquema de administración del fármaco. Estos regímenes no protegen al paciente durante el intervalo libre de nitratos, por lo que en ocasiones es necesario administrar otro fármaco antianginoso con la finalidad de evitar un *rebote* de la angina. En el caso de 5 mononitrato de isosorbide, su administración 2 veces al día, separadas por un período de 7 h, no produce tolerancia.

Dependencia. El tratamiento con nitratos no debe ser suspendido bruscamente, ya que puede aparecer un vasospasmo de rebote de los vasos coronarios. La suspensión debe hacerse de forma gradual.

Efectos indeseables. Los efectos adversos que producen los nitratos se relacionan principalmente con sus acciones en el sistema cardiovascular fundamentalmente. En general son bien tolerados.

Frecuentes. La cefalea es el efecto indeseable más frecuente, puede ser pulsátil y su intensidad y duración a veces obliga a reducir las dosis o suspender el tratamiento, aunque es común que aparezca tolerancia a este efecto después de 7 a 10 días de tratamiento. Puede aliviarse con la administración de analgésicos.

La hipotensión ortostática que es frecuente al inicio del tratamiento, puede acompañarse de mareo, debilidad, lipotimia y cuando es severa puede ocasionar síncope; esta reacción se controla si se coloca al paciente en decúbito y se elevan sus piernas para incrementar el retorno venoso. La hipotensión suele acompañarse de taquicardia aunque en algunos pacientes produce bradicardia. También se ha reportado isquemia coronaria y cerebral.

Ocasionales. Rubor facial, sensación de calor, náuseas y vómitos.

Raras. Reacciones cutáneas que pueden ser serias tales como dermatitis exfoliativa y dermatitis de contacto con las formulaciones tópicas, así como metahemoglobinemia, sobre todo con tratamiento prolongado y altas dosis.

Interacciones farmacológicas. La administración conjunta de nitratos con otros fármacos vasodilatadores incrementa el riesgo de hipotensión severa y síncope. Lo mismo puede ocurrir cuando se combinan con alcohol.

La asociación de nitratos con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo), utilizados en la disfunción sexual eréctil, produce marcada hipotensión arterial, que puede conducir al infarto del miocardio o la muerte, ya que estos medicamentos incrementan los niveles de GMPc celular, por lo que no deben administrarse conjuntamente, ni durante las 24 h de haber usado alguno de estos fármacos.

Aplicaciones terapéuticas. Crisis aguda de angina o profilaxis a corto plazo. La nitroglicerina por vía sublingual es el tratamiento de elección en las crisis agudas así como cuando el objetivo del tratamiento es prevenir su aparición (ejercicio y estrés). El dinitrato de isosorbide, por la misma vía es el tratamiento alternativo. Si después de 3 aplicaciones sublinguales, separadas por períodos de 5 min, el dolor no cede, se debe descartar la existencia de un infarto del miocardio.

Angina estable crónica. Los nitratos reducen las necesidades miocárdicas de oxígeno y son útiles en este tipo de angina.

Angina vasospástica. Son de utilidad, ya que disminuyen el vasospasmo coronario.

Angina inestable. Los nitratos producen efectos beneficiosos, reducen el vasospasmo y alivian el dolor. No han demostrado reducir la mortalidad ni el riesgo de infarto.

Infarto agudo del miocardio. La nitroglicerina alivia el dolor, mejora la función ventricular y reduce la congestión pulmonar. No existe evidencia de que disminuya la mortalidad.

Otras aplicaciones terapéuticas. Se utilizan en el tratamiento de la IC. Para más detalles ver el capítulo 9. También se han utilizado en la hipertensión pulmonar, en la preeclampsia y la prevención del sangramiento por várices esofágicas.

Contraindicaciones. Hipotensión postural grave, hipovolemia, anemia severa, y glaucoma de ángulo estrecho.

Precauciones. La nitroglicerina (tableta para la vía sublingual), es volátil y pierde su eficacia al cabo de un tiempo. Si el fármaco no produce cefalea o sensación de ardor debajo de la lengua, se debe sospechar que está vencido el producto. Los nitratos pertenecen a la categoría C del embarazo, por lo que solo deben usarse si los beneficios para la madre superan los riesgos al feto.

Las dosis recomendadas de nitratos en la cardiopatía isquémica aparecen en la tabla 9.2.

Bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos

Los bloqueadores beta se utilizaron ampliamente desde la década del 60 del siglo XX en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares. Son fármacos de primera elección en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. A pesar de que poseen una excelente relación costo-efectividad, son subutilizados, tal vez por el temor a sus efectos adversos así como al desarrollo de nuevos fármacos.

En este capítulo solo se abordarán las propiedades antianginosas de los bloqueadores beta adrenérgicos. Su utilidad en la HTA, en la insuficiencia cardíaca y como antiarrítmicos se aborda en los capítulos 7, 8 y 10, respectivamente.

Acciones farmacológicas. En los pacientes con angina estable, los bloqueadores betaadrenérgicos aumentan la tolerancia al ejercicio y reducen el consumo de nitroglicerina. Son eficaces en la angina de esfuerzo, sin embargo, están contraindicados en la angina variante de prinzmetal, ya que ellos pueden agravar el vasospasmo, como consecuencia del predominio de la actividad de los receptores alfa en los vasos coronarios, al estar bloqueados los receptores beta. En el tratamiento de la angina inestable, del infarto agudo del miocardio y en su prevención secundaria, son fármacos de primera línea.

Todos los bloqueadores beta tienen una eficacia antianginosa similar. Sin embargo, en el tratamiento de la angina, se prefieren los antagonistas puros en vez de los que poseen actividad simpaticomimética intrínseca (agonistas parciales), ya que los primeros reducen la FC en mayor grado. Las dosis deben ajustarse en cada paciente para mantener la FC en reposo entre 50 a 60 latidos/min, que no debe pasar de 100 a 110 latidos/min durante el ejercicio. Los bloqueadores beta que también bloquean los receptores alfa y los que tienen propiedades vasodilatadoras, son igualmente útiles en la angina estable. Estos fármacos son eficaces tanto en pacientes jóvenes como en ancianos.

Efectos hemodinámicos. La reducción de las necesidades miocárdicas de oxígeno es la acción

Tabla 9.2. Forma de presentación, dosis recomendada y algunas características farmacocinéticas de los nitratos

Fármaco	Forma de presentación	Inicio de acción	Duración de acción	Dosis
Nitroglicerina	Tableta sublingual [1] 0,5-1 mg	1 a 3 min	30 a 60 min	Administrar cada 5 min No más de 3 aplicaciones en 15 min
	Spray 0,4 mg	1 a 3 min	2 a 4 min	0,4 mg/dosis medida cada 5 min. No más de 3 aplicaciones en 15 min
	Tableta de liberación sostenida[2] 2,6; 6,5 y 9 mg	3 min	8 a 12 h	1,3-6,5 mg c/12 h
	Cápsulas de liberación sostenida[2] 2,5 mg	3 min	8 a 12 h	2,5-9 mg c/12 h
	Parche transdérmico[3]	30 min	8 a 24 h	5-15 mg Retirarlo 12 h
	Crema 2 %[4]	30 min	4 a 8 h	15 x 15 cm Dosis 7,5-40 mg Dosis máxima: 20 mg 2 v/día
	5 mg/5 mL	Ámpulas	Inmediato	10-200 μg/min
Dinitrato de isosorbida	Tableta 2,5; 5 y 10 mg	15 a 40 min	4 a 6 h	5-40 mg 4 v/día
	Tableta liberación sostenida [2] 20-40 mg	30 min	12 h	20-80 mg v/día
	Tableta sublingual 2,5; 5 y 10 mg	2 a 5 min	1 a 2 h	2,5-5 mg c/2 o 3 h
Mononitrato de isosorbida	Tableta 10; 20 y 40 mg	1 h	4 a 6 h	20 mg 2 v/día
	Tableta liberación sostenida[2] 50 y 60 mg	1 h	8 a 12 h	30-60 mg 1v/día Puede aumentar a 120 mg
Tetranitrato de pentaeritritol	Tableta 10; 20 y 80 mg	30 min	4 a 5 h	10-20 mg 4 v/día
	Tableta liberación sostenida[2] 80 mg	Lento	12 h	80 mg 2 v/día

[1] La tableta de nitroglicerina sublingual debe disolverse debajo de la lengua, no debe deglutirse.
[2] Las formulaciones de liberación sostenida no deben triturarse.
[3] El parche se adhiere a una zona de piel sana, seca, limpia y poco vellosa; preferiblemente en la parte superior del tórax, por un período de 12 h. Al retirarlo, se desecha. La nueva aplicación se hará en otra zona, por ejemplo, en el lado opuesto del tórax.
[4] La crema a 2 % se aplicará también sobre una zona de piel sana, seca, limpia y sin vellos.

antianginosa fundamental de los bloqueadores beta. Este efecto lo producen al inhibir competitivamente los efectos de las catecolaminas sobre los receptores $\beta_1$cardíacos y que trae como consecuencia una reducción de la FC (cronotropismo negativo), de la conducción auriculoventricular y de la contractilidad miocárdica (inotropismo negativo). De esta forma, los bloqueadores betaadrenérgicos disminuyen 2 determinantes mayores del consumo de oxígeno por el miocardio. Además, reducen la presión arterial. Este mecanismo pudiera explicar los beneficios que producen en los pacientes con angina estable, ya que impiden el aumento de la actividad simpática durante el ejercicio o en situaciones de estrés.

Aunque los bloqueadores betaadrenérgicos producen un incremento de la resistencia vascular coronaria, ellos contribuyen a incrementar el aporte de oxígeno al miocardio de forma indirecta, ya que al reducir la FC, prolongan el tiempo de llenado diastólico, incrementan el tiempo de perfusión subendocárdica y reducen la isquemia miocárdica durante el ejercicio. No obstante, este no es su mecanismo fundamental y no se recomiendan en los pacientes con angina causada por vasospasmo (Fig. 9.5).

Mecanismo de acción. La estimulación de los receptores beta por agonistas, produce efectos opuestos en el corazón y en el músculo liso vascular.

De manera general, los agonistas betaadrenérgicos estimulan la adenilciclasa al interactuar con sus

receptores. Esta enzima promueve la formación de 3'5'monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) a partir del ATP. En el corazón, el incremento del AMPc facilita la entrada de calcio al miocito y se activa el mecanismo contráctil. En el músculo liso vascular, el AMPc inhibe a la quinasa que fosforila las cadenas ligeras de miosina. Para que ocurra la interacción entre la actina y la miosina, las cadenas ligeras de miosina deben estar fosforiladas. Como los agonistas beta incrementan los niveles de AMPc, impiden la activación del mecanismo contráctil y la contracción del vaso. Así, normalmente, durante el ejercicio, cuando existe un incremento de la actividad simpática, el corazón se contrae con mayor fuerza y se produce vasodilatación coronaria. Por tanto, cuando se administran antagonistas de los receptores beta, disminuye la formación de AMPc, con la consecuente disminución de la actividad cardíaca y el aumento de la resistencia vascular coronaria (Figs. 9.6 y 9.7).



Fig. 9.5. Efectos hemodinámicos de los bloqueadores betaadrenérgicos.

Farmacocinética y efectos indeseables. Estos aspectos se exponen en el capítulo 7.

Aplicaciones terapéuticas. Angina estable. Son los fármacos de primera línea en el tratamiento inicial de la angina estable crónica, si no existe contraindicación para su uso. Ellos reducen la mortalidad en pacientes con infarto previo y en pacientes con hipertensión. Cuando se suspenden de forma brusca, puede aparecer una exacerbación de las crisis de angina e infarto del miocardio, por lo que deben retirarse gradualmente.

Angina inestable. Son fármacos de primera elección en todos los pacientes si no existe contraindicación para su uso, ya que alivian los síntomas, estabilizan la angina y reducen el riesgo de progresión al infarto.

Infarto del miocardio. Los bloqueadores beta adrenérgicos reducen la mortalidad a corto y a largo plazo y reducen los reingresos hospitalarios por IC. Las evidencias recomiendan su administración precoz, salvo que exista contraindicación absoluta. En las etapas tempranas, reducen el riesgo de fibrilación ventricular, disminuyen el tamaño del infarto y previenen la ruptura cardíaca. En la prevención secundaria del infarto, ellos reducen el riesgo de reinfarto y de muerte súbita, por lo que el tratamiento debe continuar indefinidamente.

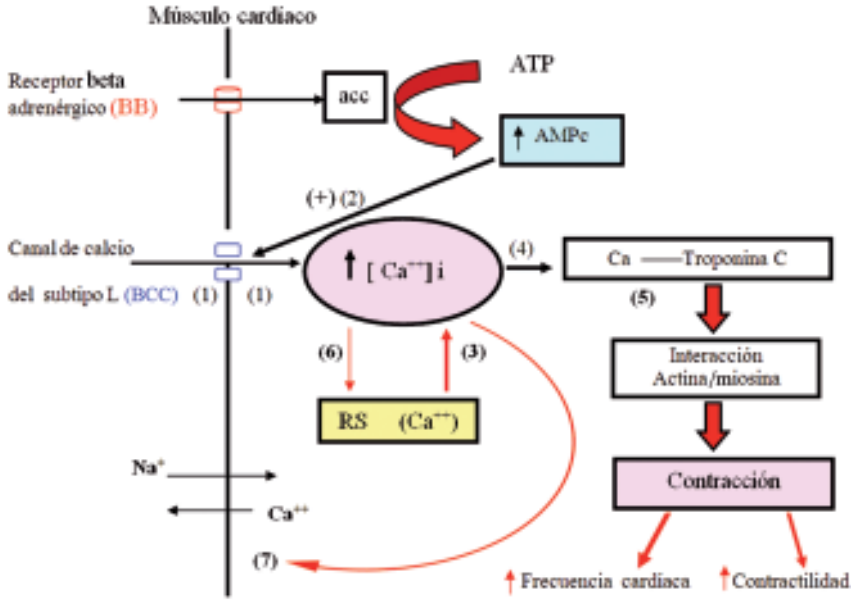


Fig. 9.6. Mecanismo de acción de los bloqueadores beta adrenérgicos y los bloqueadores de canales de calcio sobre el corazón. El calcio regula el mecanismo contráctil del miocardio, y del músculo liso vascular, pero de forma diferente. Normalmente durante la sístole, el calcio extracelular penetra al miocito cardíaco a través de los canales tipo L (1). Además, la estimulación de los receptores beta por agonistas, activa a la enzima adenilciclasa (ac) con la consiguiente formación de 3'5' monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) el cual intensifica la entrada del calcio (2). El incremento de calcio intracelular promueve la liberación de más calcio desde el retículo sarcoplásmico (RS) (3). El calcio interactúa con la troponina C (4) y facilita la interacción entre la actina y la miosina (5), incrementándose la actividad cardíaca. Durante la diástole, disminuyen los niveles de calcio intracelular como resultado de: inactivación de los canales L, realmacenamiento del calcio en el RS (6) y activación del intercambio sodio-calcio, que causa salida del calcio (7). Los bloqueadores beta (BB), al reducir la formación de AMPc, disminuyen la entrada del calcio indispensable para la contracción cardíaca. Los bloqueadores de canales de calcio (BCC), impiden la entrada de calcio al corazón al inactivar los canales tipo L y disminuyen su actividad.

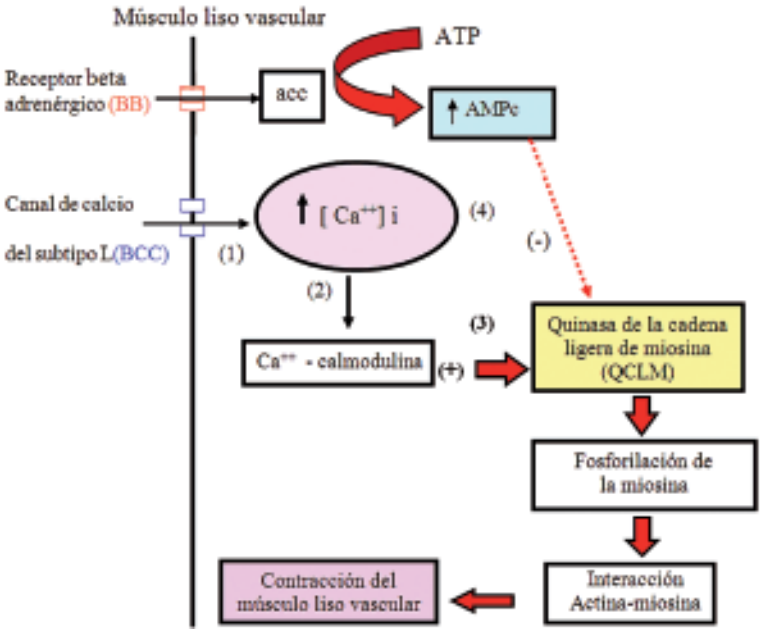


Fig. 9.7. Mecanismo de acción de los bloqueadores beta adrenérgicos y los bloqueadores de canales de calcio en el músculo liso vascular. En condiciones normales, el calcio regula el aparato contráctil en el músculo liso vascular. Su entrada, a través de los canales del subtipo L (1) permite la formación del complejo calcio-calmodulina (2), el cual estimula a la quinasa que fosforila a las cadenas ligeras de miosina (QCLM) (3). Para que se active el mecanismo contráctil, por la interacción entre la actina y la miosina, las cadenas ligeras de esta última tienen que estar fosforiladas. Por otra parte, la estimulación del receptor beta por agonistas, produce activación de la adenilciclasa (ac) e incremento del AMPc, a partir del ATP. El AMPc inhibe a la quinasa de las cadenas ligeras de miosina (QCLM) (4). Los antagonistas betaadrenérgicos (BB), al bloquear dichos receptores, reducen los niveles de AMPc, y permiten la activación de la QCLM, la interacción entre la actina y la miosina y la contracción del músculo liso. Mientras que los bloqueadores de los canales de calcio impiden la entrada del calcio a través de los canales L, reducen su disponibilidad y causan vasodilatación.

Otras aplicaciones terapéuticas. Los bloqueadores betaadrenérgicos también se utilizan en el tratamiento de la HTA, la IC y las arritmias cardíacas (ver capítulos correspondientes), así como en la tirotoxicosis, la ansiedad, la migraña y en el síndrome de abstinencia alcohólica. Las dosis usuales de los bloqueadores betaadrenérgicos, en el tratamiento de la cardiopatía isquémica se muestran en la tabla 9.3.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los BCC se empezaron a utilizar en Europa y Japón, durante la década del 60 del pasado siglo. En la actualidad están disponibles en todo el mundo. Los primeros que se emplearon fueron el verapamilo, el diltiazem y la nifedipina, para el tratamiento de la cardiopatía isquémica y la HTA. El verapamilo y el diltiazem también se han utilizado en las arritmias supraventriculares.

Propiedades químicas y clasificación

Los BCC son fármacos de origen sintético, que tienen estructuras químicas diferentes. Pertenecen a 3 grupos químicos: fenilalquilamina, BDZ y dihidropiridina. Los fármacos prototipos de cada grupo son el verapamilo, el diltiazem y la nifedipina respectivamente. Actualmente existen otros agentes dihidropiridínicos de segunda generación entre los cuales se encuentran la nicardipina, nimodipina, isradipina, nisoldipina, nitrendipina, felodipina, amlodipina, lacidipina, nivaldipina y lercanidipina. En el tratamiento de la cardiopatía isquémica todos son eficaces.

Existen claras diferencias entre los efectos farmacológicos de las dihidropiridinas y los del verapamilo y el diltiazem, por lo que algunos autores los clasifican en:

1. Bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos: actúan más selectivamente sobre el músculo liso vascular que sobre el corazón.
2. Bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos: deprimen de forma más selectiva el miocardio y los nodos sinusal y aurículo-ventricular, que el músculo liso vascular (verapamilo y dlitiazem).

Tipos de canales de calcio: mecanismo de acción de los bloqueadores de canales de calcio

El calcio participa en la regulación de numerosos procesos intracelulares. En el tejido cardíaco y en el

Tabla 9.3. Dosificación de los bloqueadores betaadrenérgicos en el tratamiento de la angina

Fármaco	Agonista parcial	Dosis usual
Atenolol	No	50-200 mg diarios
Acebutolol	Sí	200-600 mg 2 veces al día
Bisoprolol	No	10 mg diarios
Betaxolol	No	10-20 mg diarios
Labetalol	No	200-600 mg 2 veces al día
Metoprolol	No	50-200 mg 2 veces al día
Nadolol	No	40-80 mg diarios
Propranolol	No	20-80 mg 2 veces al día
Pindolol	No	2,5-7,5 mg 3 veces al día
Timolol	No	10 mg 2 veces al día

músculo liso, los procesos de relajación y contracción dependen de este ion. Normalmente los niveles de calcio extracelular son altos en comparación con el medio intracelular. Este gradiente electroquímico permite el movimiento del calcio al interior celular a través de canales dependientes del voltaje y de canales operados por receptores. Existen 3 tipos de canales de calcio dependientes de voltaje: los canales tipo L, los tipo T y los tipo N, localizados en diferentes tejidos. Los bloqueadores de canales de calcio actúan en el canal tipo L, por lo que se referirán a estos últimos. Se encuentran situados en las membranas de las células cardíacas, en las del músculo liso vascular y no vascular, en neuronas y en células endocrinas y están formados por varias subunidades (α_1, α_2, γ, y δ). La subunidad 1 contiene el poro iónico del canal y los sitios específicos de fijación de los bloqueadores de canales de calcio. Estos fármacos se unen a sitios diferentes de dicha subunidad. El sitio para las dihidropiridinas se encuentra en la superficie de la membrana, el del verapamilo está situado en la profundidad del poro del canal y el del diltiazem parece encontrarse en un sitio más superficial que el del verapamilo.

Los bloqueadores de canales de calcio disminuyen la entrada de calcio, a través de los canales lentos dependientes de voltaje tipo L, al músculo liso vascular y al músculo y tejido de conducción eléctrica del corazón e impiden la participación de esta sustancia en el mecanismo contráctil (Figs. 9.6 y 9.7).

Por mecanismos independientes del bloqueo de los canales tipo L, estos fármacos impiden el ingreso de calcio que se produce por la estimulación de receptores alfa adrenérgicos y de angiotensina II, lo que contribuye a sus efectos vasodilatadores.

Acciones farmacológicas. Efectos sobre el corazón y el músculo liso vascular. Existen importantes diferencias entre los efectos de los bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos y los no dihidropiridínicos sobre el corazón y el músculo liso vascular.

El verapamilo y el diltiazem deprimen, de forma directa, la actividad de los nodos sinusal y auriculoventricular, por tanto, disminuyen la FC, la conducción aurículo-ventricular y prolongan el período refractario efectivo. Además, deprimen directamente la contractilidad miocárdica. El perfil farmacológico de estos medicamentos sobre el corazón es similar al de los bloqueadores betaadrenérgicos. En contraste, las dihidropiridinas no afectan la frecuencia de descarga de los nodos y producen un efecto inotrópico negativo modesto, que carece de interés desde el punto de vista clínico, ya que este queda enmascarado por la activación simpática refleja que producen.

En el lecho vascular, todos los bloqueadores de canales de calcio producen vasodilatación; este efecto es mayor con las dihidropiridinas que con el verapamilo o el diltiazem. Ellos disminuyen la RVP, la presión arterial y la poscarga, y de esta forma reducen la tensión de la pared ventricular y las demandas de oxígeno por el miocardio. Los efectos del verapamilo y el diltiazem sobre la FC y la contractilidad miocárdica contribuyen adicionalmente a la disminución de las necesidades miocárdicas de oxígeno. Los vasos de resistencia son más sensibles a sus efectos y prácticamente no afectan el lecho venoso. La utilidad de los bloqueadores de canales de calcio en la angina estable podría explicarse por este mecanismo.

En los vasos coronarios, producen vasodilatación, tanto de las arterias epicárdicas mayores como de los pequeños vasos de resistencia, en particular si existe un vasospasmo previo, e incrementan el flujo coronario total y el aporte de oxígeno al miocardio, por lo que todos los bloqueadores de canales de calcio son muy eficaces en el tratamiento de la angina vasospástica (Fig 9.8).

En los vasos cerebrales la nimodipina tiene mayor selectividad vascular y se emplea en el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea, ya que incrementa el flujo sanguíneo cerebral y reduce la presión arterial sistémica.

Efectos hemodinámicos. Los efectos hemodinámicos que producen los bloqueadores de canales de calcio dependen principalmente del fármaco, la duración de su acción y de la integridad de la función ventricular.

Como respuesta a la vasodilatación arteriolar y el descenso de la presión arterial que producen estos agentes, se incrementa la actividad simpática por vía refleja, con el resultante aumento de la FC, la contractilidad miocárdica y el GC. Estos efectos pueden contrarrestar las acciones beneficiosas de los bloqueadores de canales de calcio, pues producen un incremento de las necesidades miocárdicas de oxígeno que, en determinadas condiciones, pueden favorecer la aparición de episodios de angina. La activación adrenérgica es mayor con las dihidropiridinas que con el verapamilo o el diltiazem, ya que las primeras son potentes vasodilatadores con pocos efectos depresores cardíacos. No obstante, existen diferencias entre las dihidropiridinas. La taquicardia refleja se observa principalmente con las dihidropiridinas de acción corta y liberación inmediata (nifedipina de acción corta), ya que causan oscilaciones bruscas de la presión arterial y producen activación simpática refleja de forma intermitente, lo que se ha asociado al incremento del riesgo de infarto y de la mortalidad, por lo que no se recomiendan. En contraste, los preparados de libera-



Fig. 9.8. Efectos hemodinámicos de los bloqueadores de canales de calcio.

ción sostenida (nifedipina de liberación sostenida) o los que tienen una duración de acción prolongada (amlodipina, felodipina), producen concentraciones plasmáticas estables, la acción vasodilatadora aparece gradualmente y ocasionan una modesta estimulación neurohumoral, por lo que tienden a producir menos taquicardia y son bien tolerados.

En el caso del verapamilo y el diltiazem, la taquicardia refleja inducida por los mecanismos neurohumorales compensatorios, queda neutralizada por sus efectos cronotrópicos negativos directos sobre el corazón. En los pacientes con función ventricular normal, los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridinas, producen una discreta reducción de la contractilidad y la función cardíaca se conserva en virtud de la reducción de la poscarga. En los pacientes con IC, pueden causar una reducción marcada de la contractilidad miocárdica, de la función ventricular izquierda y del GC y están contraindicados. El diltiazem produce un efecto intrópico negativo menor que el verapamilo.

Las dihidropiridinas de nueva generación (amlodipina y felodipina) pueden utilizarse en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Otros efectos. Se ha reportado que los bloqueadores de canales de calcio tienen efectos cardioprotectores, ya que reducen la sobrecarga de calcio que se observa durante la isquemia miocárdica, disminuyen la hipertrofia ventricular izquierda, inhiben la agregación plaquetaria y tienen efectos antiaterogénicos.

Farmacocinética. Los bloqueadores de canales de calcio se absorben casi completamente cuando se administran por v.o. Sin embargo, su biodisponibilidad se ve afectada por el efecto de primer paso. Con la administración crónica, aumentan la biodisponibilidad y el t ½, como consecuencia de la saturación del metabolismo hepático (Tabla 9.4)

Nifedipina. En forma de cápsula o tableta de acción corta se absorbe rápidamente. Las máximas concentraciones plasmáticas se alcanzan en plazo de 20 a 45 min. Su efecto vasodilatador se inicia a los 20 min y dura 4 a 6 h, por lo que hay que administrarla 3 o 4 veces al día. La administración de nifedipina de acción rápida por vía sublingual, produce una absorción lenta y escasa en comparación con la v.o. y no es una vía adecuada para obtener efectos farmacológicos rápidos; además, su empleo en el tratamiento de la crisis hipertensiva se ha asociado con accidentes vasculares

isquémicos e infarto agudo del miocardio, de ahí que no sea recomendable. Actualmente existen formulaciones de nifedipina de liberación sostenida, que permiten la liberación del fármaco a un ritmo controlado y producen concentraciones estables por 24 h.

Amlodipina. Se absorbe lentamente y su biodisponibilidad es superior al de las otras dihidropiridinas. Las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan en un plazo de 6 a 12 h. Los niveles plasmáticos se incrementan de forma gradual y producen efectos sostenidos durante 7 a 8 días. Tiene un t ½ prolongado.

Verapamilo. Su acción se pone de manifiesto a las 2 h después de administración oral y el efecto máximo se alcanza a las 3 h. Su t ½ se incrementa en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática y renal. El norverapamil es su metabolito activo. El 75 % del fármaco se elimina por vía renal. Las formulaciones de liberación sostenida poseen mayor t ½ (hasta 12 h).

Diltiazem. Después de ser administrado por v.o. comienza a actuar a los 15 a 30 min. Se elimina por vía digestiva y renal (35 %). Las formulaciones de liberación sostenida se administran 1 o 2 veces al día a diferencia de los comprimidos convencionales que se administran 3 o 4 veces al día.

Están disponibles formulaciones para la vía i.v. de verapamilo y diltiazem.

Efectos indeseables. Los efectos adversos que producen los bloqueadores de canales de calcio están relacionados con sus efectos sobre el sistema cardiovascular fundamentalmente. En general son bien tolerados.

Nifedipina. Frecuentes. Rubor, cefalea, palpitaciones y mareo (40 % de los pacientes que la consumen). Además, produce náuseas, hipotensión y edemas periféricos por dilatación precapilar, que no responden a los diuréticos.

Con la nifedipina de acción corta se ha reportado angina (aumento del trabajo cardíaco o deficiente perfusión coronaria) e infarto agudo del miocardio, así como empeoramiento de la IC.

Ocasionales. Falta de aire, tos, congestión nasal, calambres musculares, mialgias, cansancio inusual y constipación.

Raras. Reacciones alérgicas (*rash* y urticaria), artritis, trastornos gastrointestinales y gingivitis.

Verapamilo

Frecuentes. La constipación es lo más común. Cuando se administra por vía i.v., puede producir reacciones graves como son bradicardia severa, asistolia, bloqueo de la conducción aurículoventricular e IC. Estas reacciones se observan sobre todo en los pacientes con enfermedad del nodo sinusal, trastornos de la conducción aurículo-ventricular o que estén recibiendo tratamiento con bloqueadores betaadrenérgicos.

Ocasionales. Náuseas, cefalea, mareo, vértigo, rubor, edemas periféricos, astenia, hipotensión y falta de aire.

Raras. Alteraciones del sueño, visión borrosa, diarrea, alopecia, calambres musculares, fatiga, parestesias, dolor en las encías y en la cara, epigastralgia y hepatotoxicidad.

Diltiazem

Frecuentes. Vértigo, debilidad, cefalea, edemas periféricos y bradicardia.

La administración del fármaco por vía i.v., puede producir efectos similares a los ya descritos para el verapamilo cuando se administra por esta vía.

Ocasionales. Astenia, temblor, insomnio, náuseas, constipación, dolor abdominal y rubor.

Raras. Alteraciones del sueño, nerviosismo, trastornos psiquiátricos, diarrea, vómito y sequedad de la boca.

Interacciones farmacológicas. Nifedipina. Aumenta los niveles plasmáticos de la fenitoína, la quinidina y del litio. La cimetidina inhibe su metabolismo hepático e incrementa sus niveles plasmáticos. Su

Tabla 9.4. Características farmacocinéticas de los bloqueadores de canales de calcio

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t ½ (h)	Volumen de distribución (L/kg)
Verapamilo	10-20	87-93	3-7	5
Diltiazem	45	80-86	4-7	3,5
Nifedipina	50	96	3	0,78
Nicardipina	18	98-99	1,3	1,1
Amlodipina	74	93	35-48	16
Felodipina	15	99	14	10
Nitrendipina	11	98	4	3,8
Nimodipina	10	98	1,1	1,7

asociación a otros vasodilatadores incrementa el riesgo de hipotensión severa.

Verapamilo. Incrementa las concentraciones sanguíneas de digoxina y no debe emplearse en el tratamiento de la intoxicación digitálica por el riesgo de producir bloqueo AV. Sin embargo, en los pacientes tratados con digital y en ausencia de toxicidad o bloqueo AV, los 2 fármacos pueden administrarse conjuntamente aunque la dosis del digitálico debe reducirse. También incrementa los niveles plasmáticos de la carbamazepina y de la teofilina.

Verapamilo y el diltiazem. Disminuyen el metabolismo hepático del propranolol e incrementan sus niveles plasmáticos. Además, estos fármacos incrementan los efectos depresores de los bloqueadores beta adrenérgicos sobre la FC, la contractilidad miocárdica y la conducción AV, por lo que estas asociaciones no son aconsejables, especialmente en pacientes con IC. El efecto inotrópico negativo de la quinidina y de la disopiramida es incrementado por el verapamilo y el diltiazem.

Aplicaciones terapéuticas. Angina variante. Son de elección para controlar la angina inducida por vasospasmo coronario.

Angina estable. Los bloqueadores de canales de calcio de liberación sostenida o los de acción prolongada se deben combinar con los bloqueadores beta cuando la terapéutica inicial con estos últimos no controlan los síntomas.También es el tratamiento alternativo en los pacientes que no pueden recibir bloqueadores betaadrenérgicos. Las dihidropiridinas de acción rápida están contraindicadas.

Angina inestable. Los bloqueadores de canales de calcio no son fármacos de primera elección. Las dihidropiridinas de acción rápida están contraindicadas. Solo deben indicarse cuando la terapéutica con aspirina, heparina, bloqueadores beta y nitratos no mejoran la isquemia. Se usan como fármacos de segunda línea siempre combinados con bloqueadores betaadrenérgicos. El verapamilo y el diltiazem se utilizan si existe contraindicación a los bloqueadores beta, o cuando se sospecha espasmo coronario, pero no son recomendables si existe disfunción del ventrículo izquierdo.

Infarto del miocardio. No se recomiendan. Las dihidropiridinas están contraindicadas. El diltiazem y el verapamilo podrían utilizarse si los bloqueadores beta adrenérgicos están contraindicados y siempre que no exista disfunción ventricular izquierda, IC o bloqueo aurículo-ventricular.

Arritmias supraventriculares. Tanto el verapamilo como el diltiazem reducen la frecuencia de descarga del nodo sinusal y retardan la conducción aurículo-ventricular, por lo que son de utilidad en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares.

Otras aplicaciones terapéuticas. Los bloqueadores de los canales de calcio también se han utilizado en el tratamiento de la HTA, hemorragia subaracnoidea, fenómeno de Raynaud, en la migraña y en el espasmo esofágico.

Contraindicaciones. Nifedipina. IC por disfunción sistólica, estenosis aórtica, angina inestable (en ausencia de bloqueo beta), infarto agudo del miocardio, taquicardia preexistente, *shock* cardiogénico y cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Verapamilo. Boqueo AV de segundo y tercer grado, enfermedad del nodo sinusal, bradicardia severa, IC, taquicardia ventricular con complejo QRS amplio, síndrome de Wolff-Parkinson-White complicado por fibrilación auricular. Las contraindicaciones del diltiazem son similares a las del verapamilo.

Precauciones. Embarazo. Los bloqueadores de los canales de calcio pertenecen a la categoría de prescripción C del embarazo y solo deben emplearse cuando los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

Lactancia. Pasan a la leche materna y no deben utilizarse durante esta etapa.

Ancianos. Son más sensibles a sus efectos cardiovasculares y se recomienda reducir las dosis.

El tratamiento con bloqueadores de canales de calcio debe suspenderse de forma gradual para evitar angina de rebote.

Las dosis recomendadas de los bloqueadores de canales de calcio en el tratamiento de la cardiopatía isquémica aparecen en la tabla 9.5.

Molsidomina

La molsidomina posee características farmacológicas similares a la de los nitratos. Produce vasodilatación que predomina en el lecho venoso, por lo que reduce el retorno venoso y el volumen ventricular al final de la díastole (precarga). En dosis altas también disminuye la RVP, la presión arterial y la presión sistólica ventricular (poscarga). De esta forma disminuye las necesidades miocárdicas de oxígeno. En las arterias coronarias, produce vasodilatación e incrementa el flujo sanguíneo coronario y el aporte de oxígeno al miocardio. Además, tiene propiedades antiagregantes plaquetarias. Su mecanismo de acción parece ser el mismo que el de los nitratos.

Farmacocinética. La molsidomina se absorbe bien por v.o., pero su biodisponibilidad (40 a 60 %) se ve afectada por el efecto de primer paso hepático. Los

niveles plasmáticos máximos se alcanzan en un plazo de 30 min a 1 h. Este agente es un profármaco y cuando se metaboliza en el hígado, se forma el 3 morfolinosidnonimina (SIN-1) el cual genera otro metabolito activo (SIN-1A). Su t ½ de eliminación es de 1 a 2 h. Se excreta principalmente por el riñón en forma de metabolitos.

Efectos indeseables. Frecuentes. La cefalea es lo más común.

Ocasionales. Hipotensión postural, mareo, taquicardia de origen reflejo, anorexia, náuseas y vómito.

Aplicaciones terapéuticas. Angina de esfuerzo y angina de reposo. En el tratamiento profiláctico de la angina se administran de 2 mg a 4 mg cada 8 a 12 h.

Nicorandil. Es un nitrato de nicotinamida que disminuye las necesidades miocárdicas de oxígeno, ya que causa venodilatación y disminución de la RVP (reduce la precarga y la poscarga). Además, produce vasodilatación coronaria e incrementa el aporte de oxígeno al miocardio. Actúa por 2 mecanismos fundamentales: activa los canales de potasio; además estimula la guanilatociclasa soluble e incrementa los niveles del GMPc, de forma similar a los nitratos. Con su uso no se desarrolla tolerancia a sus efectos antianginosos.

Farmacocinética. Se absorbe adecuadamente cuando se administra por v.o., su biodisponibilidad es de 75 % aproximadamente. Su t ½ es corta (50 min). Menos de 1 % de la dosis se elimina por el riñón.

Efectos indeseables. Frecuentes. Cefalea.

Raras. Con menor frecuencia se han reportado ulceraciones, localizadas en diferentes sitios (mucosa oral, lengua, región anal, perianal, vulvar y gastrointestinal). Esta reacción parece depender de la dosis y desaparece tras suspender el tratamiento. Además se ha reportado vértigo, palpitaciones y trastornos gastrointestinales. En altas dosis produce hipotensión postural.

Aplicaciones terapéuticas. Angina estable y vasoespástica. Las dosis recomendadas son 10 a 20 mg al día.

En la tabla 9.6 aparecen resumidas las acciones farmacológicas de los medicamentos antianginosos hemodinámicos.

Fármacos metabólicos

Trimetazidina

En la actualidad el uso de fármacos metabólicos constituye una nueva estrategia para el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

La trimetazidina es un derivado piperazínico que fue introducido en l979. Diversos estudios han demostrado que este fármaco aumenta la tolerancia celular a la isquemia y reduce la lesión isquémica, como consecuencia de sus efectos sobre los sistemas enzimáticos mitocondriales. No se comercializa en todos los países.

Acciones farmacológicas. La trimetazidina, a concentraciones terapéuticas, ejerce una acción antiisquémica directa sin afectar la FC, la presión arterial o el doble producto al esfuerzo (frecuencia por presión). Los estudios realizados con trimetazidina han revelado que el fármaco mejora la función ventricular izquierda en el reposo y durante el máximo esfuerzo y eleva el umbral isquémico. Reduce los

Tabla 9.5. Dosificación de los bloqueadores de canales de calcio en el tratamiento de la angina

Fármaco	Dosis usual (mg)	Intervalo de dosis (h)
Amlodipina	5-10	1 vez al día
Diltiazem (liberación inmediata)	30 - 80	4 veces al día
Diltiazem (liberación sostenida)	120-320	1 vez al día
Felodipina	5-10	1 vez al día
Isradipina	2,5-10	2 veces al día
Nifedipina (liberación inmediata))	30-90	Cada 8 h
Nifedipina (liberación sostenida)	30-180	1 vez al día
Nisoldipina	20-40	4 veces al día
Nicardipina	20-40	3 veces al día
Nitrendipina	20	1 o 2 veces al día
Verapamilo (liberación inmediata)	80-160	3 veces al día
Verapamilo (liberación sostenida)	120-480	1 vez al día
Bepridil	200-400	1 vez al día

Tabla 9.6. Efectos farmacológicos de los medicamentos hemodinámicos sobre el aporte y las necesidades miocárdicas de oxígeno

Efecto farmacológico	Nitrato	Bloqueador beta	Bloqueador de canales de calcio		Molsidomina	Nicorandil
			Dihidropiridinas	No dihidropiridinas		
↑ Aporte de O_2						
↓ Resistencia coronaria	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
↑ Duración de la diástole	No	Sí	No	Sí	No	No
↑ Circulación colateral	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
↓ Demandas de O_2						
↓ Frecuencia cardíaca	No	Sí	No	Sí	No	No
↓ Contractilidad	No	Sí	No	Sí	No	No
↓ Presión arterial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
↓ Retorno venoso	Sí	No	No	No	Sí	Sí

episodios de angina y el consumo de nitroglicerina y mejora la tolerancia al ejercicio de forma similar a los fármacos hemodinámicos convencionales.

La isquemia miocárdica produce una serie de alteraciones metabólicas como: producción de lactato y acidosis miocárdica, alteración de la homeostasis iónica con incremento de las concentraciones intracelulares de sodio y calcio y resultante disminución de la capacidad de las mitocondrias para generar ATP, así como el incremento en la producción de radicales libres de oxígeno que contribuyen al daño celular y a la pérdida de miocitos.

Los mecanismos propuestos para explicar cómo la trimetazidina preserva la función celular y permite que las células isquémicas repongan sus reservas energéticas (efecto citoprotector) son los siguientes:

1. Limita la acidosis celular.
2. Mejora el intercambio de iones transmembrana y previene la sobrecarga de calcio y sodio.
3. Preserva la función mitocondrial.
4. Mantiene las concentraciones intracelulares de ATP.
5. Protege a la membrana celular del daño inducido por los radicales libres de oxígeno.

Mecanismo de acción. En condiciones aerobias, la síntesis de ATP requerido en la función cardíaca normal se obtiene tanto de la oxidación de la glucosa como la de los ácidos grasos libres. Durante la isquemia miocárdica la obtención del ATP se lleva a cabo por las vías anaeróbicas, es decir, la glucólisis se desacopla de la oxidación de la glucosa, el corazón utiliza más a los ácidos grasos y en consecuencia disminuye la producción de ATP y se acumula lactato (acidosis intracelular).

La trimetazidina inhibe de forma parcial y selectiva a la enzima 3-cetoacil-CoA-tiolasa de cadena larga, una enzima que participa en la vía de la beta-oxidación de los ácidos grasos. La inhibición de la oxidación de los ácidos grasos hace que se incremente la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa y aumente la oxidación de la glucosa. De esta forma la trimetazidina evita la acidosis, mantiene la producción de ATP y asegura la eficiencia del trabajo cardíaco (Fig. 9.9).

Farmacocinética. Existen pocos reportes sobre la farmacocinética de la trimetazidina. Es un principio activo que después de ser administrado por v.o. se absorbe rápidamente. Su t ½ es de 6 h. El 62 % del fármaco se elimina sin cambios por la orina.

Efectos indeseables. Es un fármaco bien tolerado.

Frecuentes. Náuseas y dolor epigástrico.

Ocasionales. Prurito y cefalea.

Angina estable. Se recomiendan entre 40 y 60 mg repartidos en 2 o 3 dosis (junto con los alimentos). Puede combinarse con los fármacos hemodinámicos.

Estrategia terapéutica de la cardiopatía isquémica

En resumen, se puede afirmar que el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica debe estar encaminado a lograr:

1. Control de los factores de riesgo coronario.
2. Cumplimiento de las medidas no farmacológicas.
3. Cumplimiento del tratamiento farmacológico.

Con frecuencia, para controlar la sintomatología de la angina y evitar la aparición de episodios isquémicos en los pacientes con enfermedad coronaria crónica., es necesario prescribir más de un fármaco antianginoso (Cuadro 9.3).

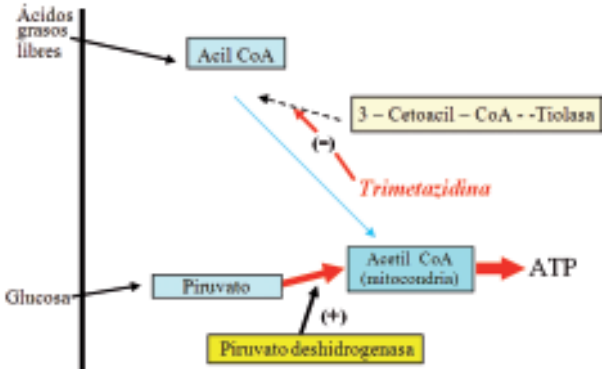


Fig. 9.9. Mecanismo de acción de la trimetazidina. Inhibición de la vía de la betaoxidación de los ácidos grasos.

La selección del tratamiento debe individualizarse en cada paciente y se debe tomar en consideración la existencia de otras enfermedades (Cuadro 9.4).

Otras estrategias de tratamiento de la cardiopatía isquémica. La revascularización, mediante angioplastia coronaria transluminar percutánea (ACTP) o la cirugía (implantación de hemoductos de arteria mamaria o de hemoductos venosos tomados de la vena safena), constituyen tratamientos alternativos de la cardiopatía isquémica. En el infarto agudo del miocardio, el tratamiento de reperfusión, mediante angioplastia primaria o fibrinólisis es el tratamiento de primera elección. La angioplastia es superior a la fibrinólisis, ya que existe menor riesgo de reestenosis. La cirugía está indicada cuando fracasa la angioplastia. No obstante, en la mayoría de los hospitales el método que está disponible es la reperfusión con fibrinolíticos. Actualmente lo que puede limitar la aplicación de la ACTP es la necesidad de hospitales preparados para tal fin así como personal experimentado en hemodinámica intervencionista de urgencia.

En los próximos años, la terapia angiogénica, cuyo objetivo es estimular el proceso de crecimiento de la circulación colateral a partir de vasos preexistentes y de

Cuadro 9.3. Combinaciones entre fármacos antianginosos hemodinámicos

Recomendadas

Nitratos + bloqueadores betaadrenérgicos. Los bloqueadores beta contrarrestan la taquicardia y el aumento de la contractilidad miocárdica que pueden causar los nitratos, mientras que estos últimos se oponen al incremento de la resistencia vascular coronaria y del volumen ventricular que producen los bloqueadores betaadrenérgicos.

Nitratos + verapamilo o diltiazem. Los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridinas disminuyen la taquicardia y el aumento de la contractilidad miocárdica inducida por los nitratos En la angina variante, tanto los nitratos como el verapamilo y el diltiazem son útiles ya que contribuyen a reducir el vasospasmo coronario

Bloqueadores betaadrenérgicos + bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas. Esta combinación puede ser útil, ya que los bloqueadores beta se oponen al efecto cronotrópico e inotrópico positivo que producen las dihidropiridinas. Además, las dihidropiridinas aumentan el flujo coronario total y contrarrestan el incremento de la resistencia coronaria inducida por bloqueadores beta

Nitratos + bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas + bloqueadores betaadrenérgicos. Los nitratos reducen la precarga, las dihidropiridinas la poscarga y los bloqueadores beta adrenérgicos reducen la frecuencia cardíaca y la contractilidad, por lo que esta asociación puede resultar útil en los pacientes con angina de esfuerzo que no se controlen con 2 fármacos

No recomendadas

Nitratos + bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas. Estos fármacos disminuyen la presión arterial e incrementan la actividad simpática de origen reflejo y pueden producir un incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad y del consumo miocárdico de oxígeno. Además, ambos causan cefalea

Bloqueadores betaadrenérgicos + diltiazem o verapamilo. Tanto los bloqueadores beta como los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridinas disminuyen la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la conducción aurículo-ventricular, por lo que la asociación entre ellos puede producir bradicardia severa, bloqueo AV y precipitar una insuficiencia cardíaca

Cuadro 9.4. Tratamiento de la angina de pecho según enfermedad asociada

Hipertensión arterial. Bloqueadores beta (bloqueador de canal de calcio)
Insuficiencia cardíaca. Se utilizarán los bloqueadores beta (metoprolol, carvedilol y bisoprolol; si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es 40 %.), o los nitratos.
Miocardiopatía hipertrófica. Bloqueadores beta o (verapamilo o diltiazem)
Enfermedad del seno o trastorno de la conducción AV. Bloqueadores de canales de calcio de acción prolongada o liberación sostenida que no disminuyan la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular. No deben indicarse bloqueadores beta, verapamilo o diltiazem
Taquicardia supraventricular. El verapamilo, el diltiazem o los bloqueadores beta
Arritmias ventriculares. Bloqueadores beta
Fibrilación aurícula. Verapamilo, diltiazem o bloqueadores beta
Estenosis aórtica. Bloqueadores beta
Estenosis mitral. Bloqueadores beta
Insuficiencia aórtica. Dihidropiridinas de acción prolongada o liberación sostenida
Asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Verapamilo o diltiazem; evitar bloqueadores beta
Insuficiencia cardíaca (FE > 40 %). Bloqueadores beta
Insuficiencia cardíaca (FE < 40 %). Amlodipina o felodipina (o nitratos). Evitar verapamilo o diltiazem
Diabetes mellitus insulino-dependiente. Bloqueadores beta o bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada o liberación sostenida
Diabetes mellitus no insulino-dependiente. Bloqueadores beta o bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada o liberación sostenida
Hipertiroidismo. Bloqueadores beta
Migraña o cefalea vascular. Bloqueadores beta o (verapamilo o diltiazem)
Síndrome de Raynaud. Bloqueadores de canales de calcio de acción prolongada o liberación sostenida
Depresión e impotencia sexual. Bloqueadores de canales de calcio de acción de acción prolongada o liberación sostenida
Enfermedad vascular periférica severa. Bloqueadores de canales de calcio. Evitar bloqueadores beta

restablecer el flujo sanguíneo en las áreas isquémicas del corazón, podría convertirse en el tratamiento más seguro y eficaz de la cardiopatía isquémica.

Bibliografía

Abrams, J. (2005): Chronic Stable Angina. *N Engl J Med*; 352 (24): 2524-33.

Anderson, J.L., C.D. Adams, E.M. Animan, C.R. Bridges, R.M. Califa, D.E. Casey Jr, *et al* (2007): ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for CardiovascularAngiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*; 50: e1–157.

Antman, E.M., M. Hand, P.W. Armstrong, E.R. Bates, L.A. Green, L.K. Halasyamani, (2008): 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction*). J Am Coll Cardiol*; 51:210–47.

Arguedas, J.A. (2004): Bloqueadores de los canales de calcio. Actualización en Farmacoterapia. Actualización Médica Periódica.2004.Disponible en http://www.ampmd.com/docs_pdfs/32-02-04-AF-pdf

_____ (2007): Guías basadas en la evidencia para la prevención de la enfermedad cardiovascular en las mujeres: actualización 2007. Disponible en: lhttp://www.ampmd.com/docs_pdfs/ 70-03-07-AM

_____ (2004): Nitratos. Actualización en farmacoterapia. Actualización Médica Periódica. 2004. Disponible en: lhttp://www.ampmd.com/docs_pdfs/34-03-04-AF-pdf

Braunwald, E., E.M. Antman, J.W. Beaslewy *et al* (2002): ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Gudelines (Committee on the Management of patients with Unstable Angina). *Circulation*; 106:1893-1900.

Cáceres Lóriga, F.M. y R.A. Ramírez Hernández (2002): Protocolo de tratamiento de la Cardiopatía Isquémica en atención primaria de salud. *Rev Cubana Farm*; 36(1):69-72.

Chazov, E.I., W.K. Lepakchin, E.A. Zharova *et al* (2005): Trimetazidine in angina combination therapy -the tact study: trimetazidine versus convencional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Therap*; 12:35–42.

Corti R,, M.E. Farkouh y J.J. Badimon (2002): The vulnerable plaque and acute syndromes. *Am J Med*; 113:668-80.

De Backer, G., E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsenk, C. Brotons, R. Cifkova, J. Dallongeville, *et al* (2003): European gudelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*;24:1601-10.

Dueñas Herrera, A. y M. Ramírez Rodríguez (2001): Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Rehabilitación de la Cardiopatía Isquémica. *RESUMED*; 14(4):157-9.

Fox, K., M.A Alonso, D. Ardissino, P. Buszman, P.G. Camiri, F. Crea, *et al* (2006): Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el Manejo de la Angina Estable. *Rev Esp Cardiol*; 59(9):919-70.

Fraker, T.D. Jr. y S.D. Fihn (2007): Witing on behalf of the 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2264 –74. Available at http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/50/23/2264

Franco, M., P. Orduñez, B. Caballero and R.S. Cooper (2008): Obesity reduction and its possible consequences: What can we learn from Cuba's Special Period? *Can. Med. Assoc. J.*, april 8; 178(8): 1032-34.

Franco, M., P. Orduñez, B. Caballero, J.A. Tapia Granados, M. Lazo, J.L. Bernal, et al (2007): Impact of energy intake, physical activity, and population-wide weight loss on cardiovascular disease and diabetes mortality in Cuba, 1980–2005. *Am. J. Epidemiol*; september 19;1-7.

Gibbons, R.J., K. Abrams, J. Daley, P.C. Deedwania, J.S. Douglas, T.B. Ferguson, *et al* (2002): ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Forceon Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf

Goodman and Gilman's (2001): *The pharmacological basis of therapeutics*. 10ª ed. New York: McGraw-Hill.

Grundy, S.M., J.I Cleeman, N.B. Merz, D.B. Hunninghake, *et al* (2004): Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*;110:227-39.

Karen, J., L. McClellan y L. Greg (1999): Trimetazidina. Revisión de su uso en la angina de pecho estable y otros síndromes coronarios. *Drug*; 58(1):143-58.

Katzung, B., K. Chatterjee (2007): Vasodilators & the treatment of angina pectoris En: *Basic & Clinical pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10ma. Edición, Mc Graw Hill-Lange; 184-200.

López-Sendón, J, K. Swedberg, J. McMurray, J. Tamargo, A.P. Maggioni, H. Dargie, *et al* (2004): Expert Consensus Document on b-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J ;25:1341-62.

McKenna, D.J. *et al* (2007): Nicorandil-induced leg ulceration. *Br J Dermatol*; 156: 394-6.

Mosca, L., H. Mochari, A.H. Christian, *et al* (2006): National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. *Circulation*;113:525-34.

National Cholesterol Education Program (2008): Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf Accessed may 20.

Patrono, C., F. Bachmann, C. Baigent, C. Bode, R. De Caterina, B. Charbonnier, *et al* (2004): Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* ; (25):166-81.

Ramírez Rodríguez, M.. y G. Debs Pérez (2001): El problema de la cardiopatía isquémica en Cuba. *RESUMED*; 14(4):160-1.

Skinner, J.S., A. Cooper and G.S. Feder (2007): Secondary prevention for patients after a myocardial infarction: summary of NICE Guidance. *BMJ*; 334:1112-3.

Smith, S.C., Jr., J. Allen, S.N. Blair, R.O. Bonow, L.M. Brass, G.C. Fonarow, et al (2006): HA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronay and other atherosclerotic vascular disease:2006 Update. *Circulation*; 13:2363-72.

Suárez de Lezo, J, C. Herrera, M. Pan, M. Romero, D. Pavlovic, J. Segura, *et al* (2007): Tratamiento regenerativo en pacientes con infarto agudo anterior revascularizado y función ventricular deprimida. *Rev Esp Cardiol*; 60:357-65.

Szwed, H., Z. Sadowski, W. Elikowski, *et al* (2001): Combination treatment in the estable effort angina using terimetazidine and metoprolol. Results of Randomized Double-blind, Multicenter Study (TRIMPOL II). *Eur Heart J*; 22:2267.

Topliss, D., M. Gold, V. Kotsirilos, C. Lander, J. McNeil, P. Pillans *et al* (2008): Nicorandil-associated ulceration. *Aust Adv Drug Reactions Bull*; 27(2);6. Disponible en:http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0804.pdf

Van de Werf, F., D. Ardissinino, A. Betriu, D.V. Cokkinos, E. Falk, A.A. Fox, D. Julia *et al* (2003): Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardilogy. *Eur Heart J*; 24:28-66.

Capítulo 10

Disrritmias cardíacas

Francisco J. Morón Rodríguez

Fármacos antiarrítmicos

Las arritmias cardíacas son el resultado de alteraciones en la formación y la conducción del impulso cardíaco. Pueden ser asintomáticas o expresarse por diversas manifestaciones como palpitaciones, vértigo, angina, disnea, confusión, síncope, IC congestiva y muerte súbita. Son la causa más frecuente de muerte en pacientes que han tenido un infarto del miocardio.

Los fármacos antiarrítmicos son un grupo heterogéneo de sustancias que suprimen y previenen las arritmias cardíacas. Estos continúan siendo el principal método para el control de las arritmias a pesar de disponerse de diversos procedimientos no farmacológicos como maniobras vagales, marcapasos, desfibriladores y técnicas de ablación. El objetivo del tratamiento de las arritmias es obtener el máximo efecto antiarrítmico manteniendo un adecuado nivel de seguridad. Para lograr este propósito, se requiere un conocimiento preciso de la farmacología de los antiarrítmicos especialmente porque muchos de estos agentes tienen un margen estrecho entre el efecto terapéutico y el tóxico. Uno de los inconvenientes de este grupo farmacológico es el potencial proarrítmico, es decir, la capacidad de inducir o empeorar un trastorno del ritmo cardíaco.

En este capítulo se presentan algunos conceptos básicos de electrofisiología cardíaca, los mecanismos de producción de las arritmias, la clasificación de los antiarrítmicos y finalmente se describen los fármacos representativos de cada grupo.

Principios de electrofisiología

Fases del potencial de acción

El potencial de membrana cardíaco está compuesto por 5 fases que resultan del flujo de corrientes iónicas a través de la membrana celular (Fig. 10.1):

1. Fase 0, despolarización rápida: ocurre por un rápido aumento en la corriente hacia adentro de Na^+ (INa) y por la entrada de Ca^{2+} (ICa) a través de los canales lentos de tipo L; estos últimos permanecen activos hasta la fase 2. La velocidad máxima de despolarización en la fase 0 (Vmáx) es un determinante de la velocidad de conducción del potencial de acción propagado de manera que a mayor velocidad de despolarización, mayor rapidez en la propagación del impulso. Los músculos auricular y ventricular y las fibras de Purkinje se denominan tejidos de respuesta rápida, dado que el potencial de acción es mediado predominantemente por las corrientes rápidas del Na^+ y se caracteriza por tener una gran amplitud de la fase 0. Por otra parte, el potencial de acción en los nodos sinusal y atrioventricular (tejidos de respuesta lenta) tiene una Vmáx reducida dado que la despolarización depende de la entrada de Ca^{2+}. Es por ello que los antagonistas del Ca^{2+} generan efectos principalmente en tejidos de respuesta lenta.
2. Fase 1, repolarización inicial: se caracteriza por una repolarización rápida y transitoria que se origina principalmente por la inactivación de la corriente de entrada de Na^+ y la activación de una corriente transitoria de salida de K^+ denominada Ito.
3. Fase 2, meseta: en esta fase se mantienen casi en equilibrio las corrientes despolarizantes y repolarizantes. Aunque intervienen otros movimientos iónicos, la principal corriente despolarizante es causada por la entrada de Ca^{2+} a través de los canales L y la principal influencia repolarizante está dada por la salida de K^+ a través de la corriente rectificadora tardía (IK). Se acepta que esta última consta de dos componentes, uno rápido (IKr) y otro lento (IKs). Las corrientes rectificadoras aumentan con el tiempo, en tanto que las corrientes de Ca^{2+} se inactivan lo que determina el final de la fase de meseta.
4. Fase 3, repolarización terminal: esta etapa ocurre por:
   a) La inactivación de la corriente de Ca^{2+} por un proceso que depende del tiempo, el voltaje y la concentración intracelular de Ca^{2+}.
   b) Por la activación de las corrientes de K^+ repolarizantes que incluye IKr, IKs y además otra corriente rectificadora de K^+ denominada IKl.

Algunos fármacos inhiben las corrientes rectificadoras (por lo general IKr) de manera que prolongan la repolarización (aumentan el intervalo QT en el electrocardiograma) y causan un síndrome de QT largo adquirido con el consiguiente riesgo de originar taquicardias ventriculares polimorfas denominadas torsades de pointes. Entre ellos se incluyen eritromicina, ketoconazol y algunos antiarrítmicos como los pertenecientes a las clases IA y III (ver más adelante).

5. Fase 4, potencial de membrana en reposo y despolarización diastólica: el potencial de membrana en reposo de una célula cardíaca normal del tipo respuesta rápida es de aproximadamente -90 mV (el interior de la célula negativo respecto al espacio extracelular) y se mantiene fundamentalmente, a expensas de la bomba de Na^+-K^+ y de la carga estable de aniones dentro de la célula. Este potencial es cercano al potencial de equilibrio del K^+ porque la membrana en reposo es permeable al K^+ a través de un canal rectificador (corriente IK1) y relativamente impermeable al resto de los iones. El potencial de membrana en reposo no permanece estable en los tejidos automáticos como nodos sinoatrial (SA) y atrioventricular (AV) y sistema de His-Purkinje, dado que estos tejidos tienen la propiedad de generar una despolarización diastólica espontánea. Esto es consecuencia de un flujo de cargas positivas hacia el interior celular que despolariza de forma progresiva el potencial de membrana hasta que alcanza el potencial umbral y se genera un nuevo potencial de acción. Una de las corrientes iónicas identificadas en la despolarización diastólica espontánea de algunos tejidos, son las llamadas corrientes de marcapaso If que permite la entrada de cationes monovalentes, en especial Na^+. En condiciones fisiológicas, la frecuencia de descarga del nodo SA es superior al de otros tejidos automáticos, por lo que se comporta como el marcapaso efectivo que controla el ritmo del corazón.

Una vez que se genera un potencial de acción, existe un período durante el cual la célula cardíaca no es capaz de responder a un segundo estímulo independientemente de su intensidad. Este intervalo se conoce como período refractario absoluto y existe durante las fases 0, 1, 2 y comienzo de la 3 (Fig. 10.2). Antes de recuperar su excitabilidad normal, la célula pasa por una fase en la que es posible inducir respuestas propagadas empleando estímulos superiores a los normales (período refractario relativo). Para describir la acción de los fármacos se emplea con frecuencia el término de período refractario efectivo (PRE) que es el intervalo más breve, al cual un estímulo prematuro da como resultado un potencial de acción propagado y suele estar constituido por el período refractario absoluto, más un breve período en el que los estímulos generan respuestas locales o no propagadas. La suma del PRE y relativo representa el período refractario total. En las fibras de Purkinje son evidentes todas las fases descritas pero existen variaciones en otros tejidos, por ejemplo, en el músculo ventricular el período refractario relativo es muy breve o no existe.

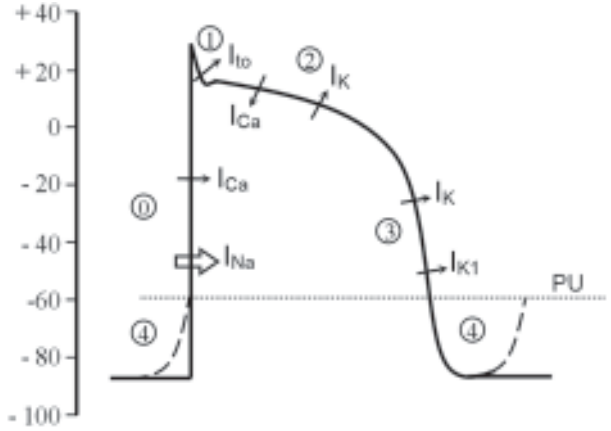


Fig. 10.1. Potencial de acción cardíaco de una fibra de respuesta rápida. Las fases se muestran mediante números encerrados en círculos y las corrientes que contribuyen a cada fase se identifican por flechas cuyo sentido indica si la corriente de iones es de entrada (flechas hacia adentro del área del potencial de acción) o de salida (flechas hacia afuera).

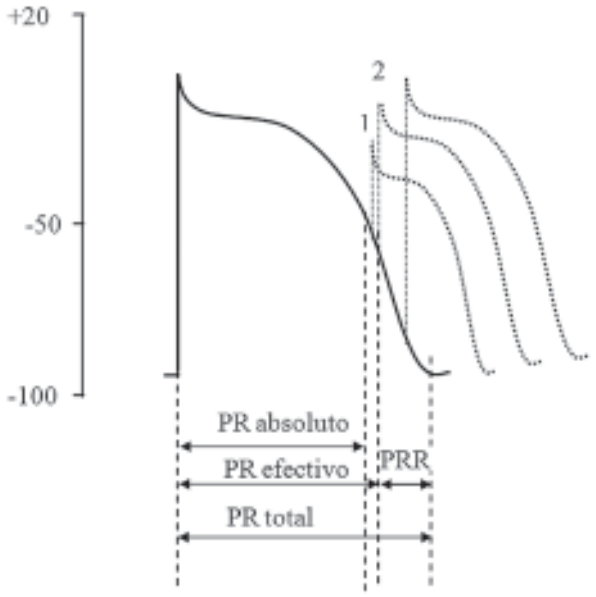


Fig. 10.2. Refractariedad de una fibra de Purkinje. El período refractario efectivo es el mínimo intervalo de tiempo entre dos potenciales de acción propagados.

Propagación del impulso. Electrocardiograma

Los impulsos cardíacos normales se originan en el nodo sinusal y se propagan con rapidez en las aurículas, lo cual produce la sístole auricular. Posteriormente el impulso alcanza el nodo AV donde la propagación se torna muy lenta porque el potencial de acción depende de las corrientes Ca^{2+} (tejido de respuesta lenta). Este retraso fisiológico permite que la contracción auricular impulse sangre hacia los ventrículos, antes de que estos se contraigan y así se optimiza el GC. Luego el impulso se propaga a través del sistema de His-Purkinje hacia los ventrículos.

En el electrocardiograma la onda P se corresponde con la sístole auricular, el intervalo PR refleja el tiempo de conducción por el nodo AV, el complejo QRS, el tiempo de conducción en el ventrículo, y el intervalo QT, la duración de la repolarización ventricular, es decir, la duración del potencial de acción ventricular.

Mecanismos de las arritmias cardíacas. Acción de los antiarrítmicos

Los mecanismos que dan origen a las arritmias pueden ser clasificados en alteraciones del automatismo, alteraciones de la conducción y una combinación de ambos.

Alteraciones del automatismo

Las alteraciones del automatismo se clasifican en:

1. Automatismo normal: el aumento del automatismo normal ocurre en tejidos que muestran despolarización diastólica espontánea como los nodos SA y AV y el sistema de His-Purkinje. El automatismo normal se puede facilitar por diversos factores como estimulación adrenérgica, hipopotasemia, distensión mecánica de las células de músculo cardíaco e isquemia. Los determinantes responsables de la descarga de marcapasos espontáneos son potencial diastólico máximo (PDM), pendiente de fase 4, potencial umbral y duración del potencial de acción (Fig. 10.3). De este modo, los fármacos pueden reducir el automatismo mediante:
   a) Desplazamiento del PDM hacia valores más negativos (adenosina).
   b) Disminución de la pendiente de fase 4 como sucede con los bloqueadores, los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} o con muchos bloqueadores de los canales de Na^{+}.
   c) Desplazamiento del potencial umbral hacia valores menos negativos (bloqueadores de los canales de Ca^{2+} o de Na^{+}).
   d) Incremento de la duración del potencial de acción (bloqueadores de canales de K^{+}).
2. Automatismo anormal: se presenta en cualquier célula cardíaca que se encuentra parcialmente despolarizada por encima de -55 mV. A diferencia de la anterior, se puede presentar en tejidos que carecen normalmente de automatismo. Puede presentarse en caso de intoxicación digitálica, hiperpotasemia, aumento de catecolaminas, isquemia miocárdica y otras miocardiopatías. Los potenciales que se generen dependen de las corrientes de Ca^{2+}, porque a este nivel de potencial los canales de Na^{+} se encuentran inactivados. El automatismo anormal se suprime por diversos antiarrítmicos y son los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} (antiarrítmicos de clase IV) y los bloqueadores (clase II) los que mayor efectividad tienen.

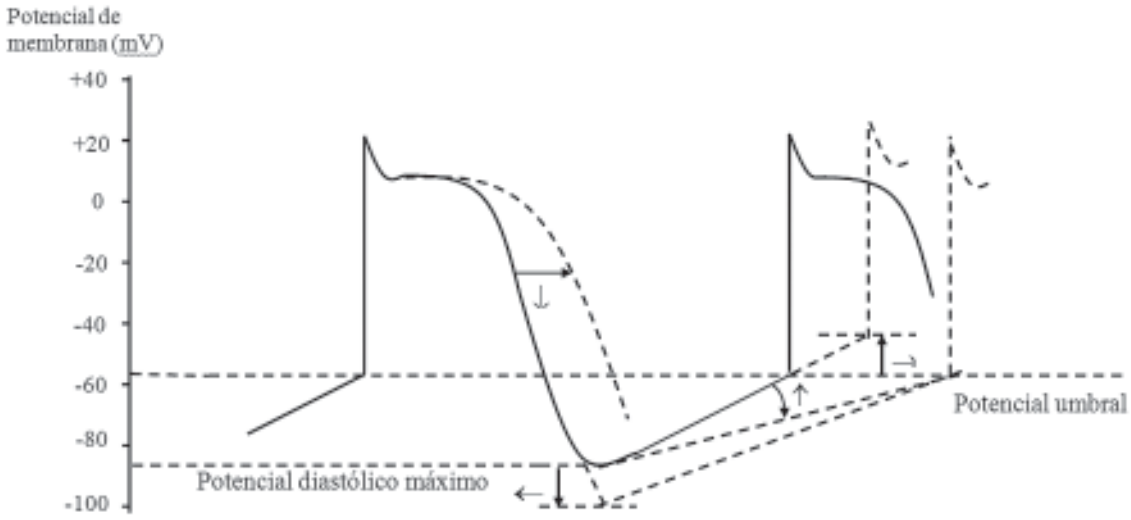


Fig. 10.3. Variables que determinan el automatismo cardíaco.

3. Actividad desencadenada: Se asocia a despolarizaciones que aparecen durante las fases 2 o 3 del potencial de acción (Fig. 10.4), antes que la célula se repolarice (posdespolarización temprana) o durante la fase 4, una vez que la célula se ha repolarizado (posdespolarización tardía). Si estas despolarizaciones alcanzan el potencial umbral pueden generar uno o más potenciales de acción propagados y crear ritmos anormales, que se denominan ritmos desencadenados porque ocurren después de una actividad normal inicial o *desencadenante*.

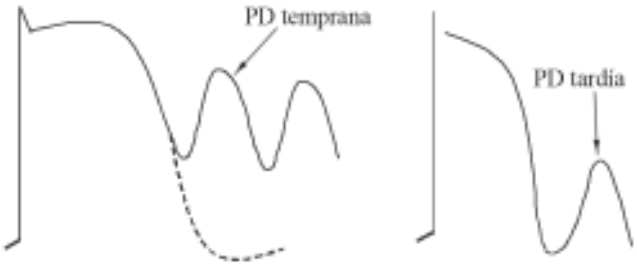


Fig. 10.4. Representación esquemática de posdespolarizaciones. La posdespolarización temprana interrumpe la fase 3 del potencial de acción y la posdespolarizacion tardía ocurre después de completada la repolarización.

Las posdespolarizaciones tempranas aparecen en la bradicardia, hipopotasemia, o cuando se prolonga la duración del potencial de acción como sucede en el síndrome de QT largo, tanto congénito como adquirido que son los responsables de la aparición de taquicardias ventriculares polimorfas. Las posdespolarizaciones tempranas probablemente se deben a la activación de los canales lentos del Ca^{2+} y se suprimen por antiarrítmicos de clase II y IV, acortan la duración del potencial de acción (clase IB), aceleran la FC (isoproterenol o un marcapaso) o administran sales de Mg^{2+}.

Las posdespolarizaciones tardías aparecen cuando aumenta la FC o la concentración de Ca^{2+} intracelular (intoxicación digitálica, catecolaminas, hipercalcemia o isquemia cardíaca). Las posdespolarizaciones tardías probablemente se deben a la activación de una corriente transitoria de entrada de Na (Iti) que es pequeña o no existe en condiciones fisiológicas. Estas posdespolarizaciones se suprimen por antiarrítmicos de clase I, que aumentan el potencial umbral, o por antiarrítmicos de clase II y IV, que reducen la concentración intracelular de Ca^{2+}.

Alteraciones de la conducción. Reentrada

La reentrada es el mecanismo de la mayoría de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. La reentrada anatómica requiere al menos 2 vías de conducción con propiedades electrofisiológicas diferentes: una vía con bloqueo unidireccional en sentido anterógrado y otra vía que debe tener una conducción lenta (Fig. 10.5). El impulso debe bloquearse en sentido anterógrado por una vía y propagarse por la vía alternativa, para alcanzar la zona distal del lugar en que ocurrió el bloqueo, avanzar retrógadamente hacia la zona proximal y reexcitarla si ha recuperado la excitabilidad. La velocidad de conducción alrededor del circuito debe ser lo suficientemente lenta para permitir que cuando el impulso alcance el punto donde se inicio la reentrada, este se haya recuperado, pueda ser reexcitado y se inicie una circulación repetitiva del impulso. Estas condiciones pueden propiciarse en presencia de vías accesorias y cicatrices de necrosis cardíaca. Un ejemplo de reentrada sucede en los pacientes con el síndrome de Wolff-Parkinson-White que poseen una vía accesoria de conexión entre las aurículas y los ventrículos. Las reentradas también pueden ocurrir en ausencia de una vía distintiva, definida desde el punto de vista anatómico (reentrada funcional) y se presenta cuando la repolarización no ocurre de forma homogénea en todas las células lo que permite la recirculación del impulso.

En general, la mayoría de los fármacos que suprimen las reentradas deprimen la conducción o aumentan la refractariedad, convierten un bloqueo unidireccional en bidireccional e impiden así la recirculación del impulso. En la reentrada funcional el objetivo del tratamiento es hacer más homogénea la duración del potencial de acción, por lo que el método preferido es la prolongación de la refractariedad, lo que se puede lograr mediante el bloqueo de los canales de K^+. Los antiarrítmicos de la clase IB también pueden hacer más homogénea la duración del potencial de acción.

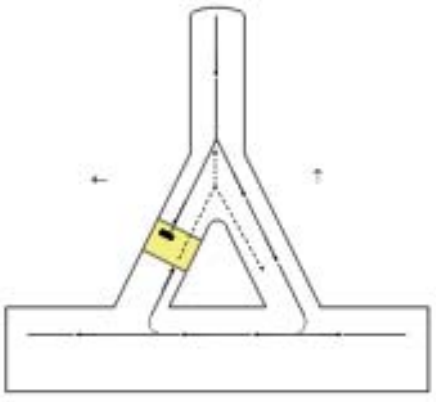


Fig. 10.5. Representación esquemática de la reentrada. El impulso encuentra una vía con bloqueo unidireccionar y solo puede propagarse por la vía alternativa que debe tener una conducción lenta. Cuando el impulso se propaga en sentido retrógrado por la vía 1, encuentra la región proximal al bloqueo recuperada y puede inducir una nueva respuesta.

Consideraciones sobre el mecanismo de acción de los antiarrítmicos. En general y como ya se ha mencionado, estos fármacos interactúan con diferentes sitios celulares como canales o receptores y producen determinados efectos electrofisiológicos, que pueden interferir en la génesis de las arritmias. Hasta ahora se ha considerado el modo por el cual los antiarrítmicos pueden bloquear los mecanismos de arritmogénesis. El mecanismo de acción de cada fármaco se especificará a medida que se describan cada uno de los antiarrítmicos. Aquí se presentan algunos detalles relacionados con el bloqueo de los canales de Na^+, que es el mecanismo de acción de los antiarrítmicos de la clase I.

Los canales de Na^+ pueden estar en tres estados diferentes: reposo (estado cerrado), abierto (estado conductor del canal) que aparece durante la fase 0 del potencial de acción, e inactivo (estado cerrado no disponible para ser activado) que aparece durante las fases 2, 3 y comienzo de la 4. Los antiarrítmicos se unen a los canales abiertos o inactivos, y muestran muy poca afinidad por los canales en estado de reposo. Así, los efectos inhibitorios son superiores cuando aumenta la FC como sucede en las taquiarritmias o cuando la célula se despolariza como en la isquemia, una característica que se ha denominado dependencia del uso.

Otra variable que se debe considerar es la tasa de recuperación luego del bloqueo. Los fármacos de clase IB tienen una tasa de recuperación rápida (<1 s) y solo ocurre bloqueo importante en tejidos impulsados con rapidez o isquémicos. La clase IC tiene una tasa de recuperación lenta (>10 s), por lo que el bloqueo de los canales de Na+ ocurre de manera semejante tanto en la sístole como en la diástole y los efectos se presentan incluso en tejidos normales a frecuencia sinusal. Este grupo genera una marcada depresión de las corrientes de Na^+ y de la conducción intracardíaca. La tasa de recuperación de la clase IA es intermedia.

Clasificación de los antiarrítmicos

La clasificación más aceptada de los fármacos antiarrítmicos se basa en los efectos electrofisiológicos y en el supuesto mecanismo de acción. Esta clasificación, propuesta inicialmente por Vaughan Williams y posteriormente modificada, agrupa los fármacos en 4 clases o grupos (Tabla 10.1). Los antiarrítmicos de clase I inhiben los canales de sodio, por lo que disminuyen la velocidad máxima de ascenso de la fase 0 (Vmáx) y como resultado, reducen el automatismo y hacen lenta la conducción. Los fármacos de este grupo fueron divididos en función de su efecto sobre la duración del potencial de acción: los de la clase IA prolongan la duración del potencial de acción, los de la clase IB lo acortan y los fármacos de la clase IC no tienen una acción significativa. El efecto depresor en la fase 0 es más potente con la clase IC, moderado con la clase IA y débil con los fármacos IB. La clase II inhibe los receptores adrenérgicos ; los fármacos de clase III inhiben los canales de K^+, por lo que prolongan la duración del potencial de acción y la repolarización; y los fármacos de clase IV bloquean los canales del Ca^{2+} tipo L, por lo que los principales efectos ocurren en los nodos SA y AV.

Tabla 10.1. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Clase	Efectos fundamentales	Fármacos
I	Bloquean los canales del Na^+	
IA	Moderada depresión en la fase 0	Quinidina
	Enlentecimiento de la conducción	Procainamida
	Prolongan la duración del potencial de acción	Disopiramida
IB	Poco efecto sobre la fase 0	Lidocaína
	Enlentecimiento ligero de la conducción	Mexiletina
	Acortan la duración del potencial de acción	Fenitoína
IC	Depresión marcada de la fase 0	Propafenona
	Enlentecimiento marcado de la conducción	Flecainida
	Poco efecto sobre la duración del PA	Moricizina
II	Bloquean los receptores-adrenérgicos	Propranolol
		Atenolol
		Metoprolol
		Otros
III	Bloquean los canales de K^+ y prolongan la repolarización	Amiodarona
		Sotalol
		Bretilio
IV	Bloquean los canales de Ca^{2+}	Verapamilo

Diltiazem

Una de las desventajas principales de esta clasificación es que no toma en cuenta que varios fármacos tienen múltiples efectos electrofisiológicos y pueden pertenecer a más de una categoría. Por ejemplo, la amiodarona es un antiarrítmico clase III pero también tiene efectos de clase I, II y IV, y todas las acciones pueden ser importante en la eficacia antiarrítmica. Una clasificación reciente denominada *Gambito siciliano*, agrupa los antiarrítmicos según sus efectos sobre los canales iónicos, receptores y bombas de la membrana celular, así como sus acciones clínicas y electrocardiográficas. La intención de esta clasificación es poder seleccionar el medicamento más efectivo según el mecanismo de la arritmia. Tiene además la ventaja de permitir clasificar fármacos como la adenosina y los digitálicos que no se incluyen en la clasificación de Vaughan Williams. No obstante a las ventajas de esta clasificación, su gran complejidad limita la aplicación en la práctica.

Antiarrítmicos clase IA

Quinidina

La quinidina es un isómero del antipalúdico quinina que se extrae de la corteza de la planta cinchona. Es el fármaco prototipo de la clase IA.

Acciones farmacológicas. La quinidina bloquea los canales de Na^+, por lo que disminuye la fase 0 del potencial de acción (Vmáx), la excitabilidad y la velocidad de conducción. Otra consecuencia directa es una depresión del automatismo al desplazar el potencial umbral hacia valores menos negativos y disminuir la pendiente de la fase 4. Sin embargo, en dosis terapéuticas puede aumentar la frecuencia sinusal y la velocidad de conducción del nodo AV como resultado de 2 acciones adicionales de la quinidina: una acción anticolinérgica y un efecto bloqueador adrenérgico que causa hipotensión y secundariamente estimulación simpática refleja. En pacientes con síndrome del seno enfermo se puede producir una depresión importante del automatismo del nodo sinusal.

La quinidina también ejerce bloqueo de los canales de K^+ y de este modo prolonga la duración del potencial de acción y la repolarización en las fibras auriculares, ventriculares y de Purkinje. En el electrocardiograma, la prolongación del potencial de acción ventricular se refleja en un incremento del intervalo QT; además es característico un ensanchamiento del QRS por la disminución de la conducción ventricular que puede utilizarse para monitorizar la dosificación.

Es eficaz para suprimir las arritmias por reentradas, así como por aumento del automatismo normal especialmente en el sistema de His-Purkinje pero tiene poco efecto sobre el automatismo anormal.

Los efectos hemodinámicos principales resultan del bloqueo de los receptores adrenérgicos que reduce la RVP y causa hipotensión. Este fármaco posee también un efecto inotrópico negativo que es mínimo a concentraciones terapéuticas.

Farmacocinética. Las características farmacocinéticas de los principales antiarrítmicos se resumen en la tabla 10.2. La quinidina se absorbe bien por v.o., alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 90 min con el sulfato y en 3 a 4 h con el gluconato. Se dispone de preparados i.v. que pocas veces se indican y con los cuales debe tenerse la precaución de realizar la administración de forma lenta por el peligro de causar hipotensión.

Aproximadamente 80 % del fármaco se une a proteínas, principalmente a glucoproteína α_1-ácida. La $t_{1/2}$ es de 5 a 8 h, se elimina alrededor de 80 % por hidroxilación hepática y el resto se excreta sin cambios por la orina. La eliminación disminuye en pacientes con IC, hepática o renal y en ancianos, por lo que se requiere reajustar la dosis.

Efectos indeseables. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes suspenden la administración de quinidina a causa de las reacciones adversas. Las manifestaciones cardiovasculares que pueden presentarse son taquicardia ventricular polimorfa (1 a 3 % de los pacientes), hipotensión y trastornos de la conducción que se expresan por bloqueos AV e intraventriculares. Una prolongación del QRS mayor de 50 % es índice de toxicidad miocárdica y la administración debe ser suspendida. También puede producir síncope entre 0,5 y 2 % de los pacientes probablemente causado por los episodios de taquicardia ventricular polimorfa.

Los efectos adversos más frecuentes de la terapéutica oral son los trastornos gastrointestinales que se caracterizan por náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y anorexia. Los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria) tienen una frecuencia de aparición intermedia entre la disopiramida y la procainamida. Las reacciones alérgicas se manifiestan por *rash*, fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica y raramente anafilaxia. El cuadro clásico conocido como cinconismo se observa en la actualidad con menos frecuencia probablemente por el empleo de dosis más bajas y se caracteriza por cefalea, *tinnitus*, vértigos, pérdida de la audición, trastornos visuales, confusión, delirio y psicosis.

Tabla 10.2. Farmacocinética de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Vida media (h)	Vía principal de eliminación	Metabolito activo	Concentración terapéutica plasmática (µg/mL)
Quinidina	75	80	5-8	Hepática: 80 % Renal: 10-20 %	Hidroxiquinidina	2-5
Procainamida	80	20	3-5	Renal: 50-60 % Hepática: 10-30 %	N-acetil procainamida	4-8
Disopiramida	80-90	30-70	7-9	Renal: 50 % Hepática: 30 %	Mono-N-desalquil disopiramida	2-5
Lidocaína	-	70	1-2	Hepática	Monoetilglicilxilidina y glicina xilidina	1-5
Mexiletina	90	70	10	Hepática: 90 % Renal: 10 %	-	0,5-2
Fenitoína	Variable	90	24	Hepática	-	10-20
Propafenona	5-40	97	5-6 *	Hepática	5-OH propafenona	0,4-1
Flecainida	90	40	13-20	Hepática: 70 % Renal: 30 %	-	0,2-1
Propranolol	30	92	2-4	Hepática	4-OH propranolol	0,05-1
Amiodarona	35-65	96	26-107 días	Hepática	Desetilamiodarona	0,5-2
Sotalol	90-100	0	10-15	Renal	-	<5
Verapamilo	20-35	90	3-7	Hepática	Norverapamil	0,1-0,2
Digoxina	Tabletas: 60-80 Cápsulas: >90	25	36-48	Renal	-	0,5-2 ng/mL

* En metabolizadores lentos el $t_{1/2}$ se prolonga hasta 15 o 20 h.

Usos. La quinidina se emplea para el tratamiento y prevención de arritmias supraventriculares y ventriculares, aunque su empleo clínico en esta última ha disminuido debido a la aparición de agentes más eficaces y mejor tolerados. Es eficaz para revertir el *flutter* o fibrilación auriculares a ritmo sinusal, se recomienda para reducir previamente la respuesta ventricular con digoxina, propranolol o verapamilo porque el efecto anticolinérgico de la quinidina incrementa la transmisión AV del impulso y la frecuencia ventricular. En la actualidad se prefiere la cardioversión eléctrica para esta indicación y se administra la quinidina 1 o 2 días antes para prevenir las recidivas. A pesar de que puede emplearse como terapia prolongada, para mantener el ritmo sinusal en estos pacientes y prevenir las recidivas, esta indicación es controvertida, dado que existen resultados que evidencian un aumento de la mortalidad en los tratados con quinidina.

También es una alternativa útil para suprimir la taquicardia supraventricular paroxística que incluye la taquicardia por reentrada del nodo AV y la taquicardia por reentrada AV; las extrasístoles auriculares y ventriculares y la taquicardia ventricular.

La quinidina se puede presentar de diversas formas, entre ellas sulfato, gluconato o poligalacturonato. La dosis del sulfato de quinidina es de 200 a 400 mg cada 6 h y si se requiere se puede comenzar con una dosis de carga de 600 a 1 000 mg. En la tabla 10.3 se presentan las dosis de los antiarrítmicos. Las contraindicaciones son hipersensibilidad a la droga y bloqueo AV avanzado sin marcapaso. Las contraindicaciones relativas son la disfunción sinusal, bloqueos intraventriculares, IC, arritmias con prolongación del intervalo QT, miastenia gravis y embarazo.

Procainamida

La procainamida es un análogo del anestésico local procaína. Las acciones electrofisiológicas que produce son similares a la quinidina pero tiene menos efectos anticolinérgicos y carece de acción bloqueadora adrenérgica. A pesar de esto último, también produce vasodilatación periférica probablemente a causa de bloqueo ganglionar.

Tabla 10.3. Dosis de los fármacos antiarrítmicos en adultos

Fármaco	Dosis oral *	Dosis intravenosa *
Quinidina	200-400 mg/6 h (sulfato)**	-
Procainamida	250-750 mg/3-4 h**	(6-13 mg/kg) 1-4 mg/min
Disopiramida	100-300 mg/6-8 h**	(1-2 mg/kg) 0,4 mg/kg/h
Lidocaína	-	(1-2 mg/kg) 1-4 mg/min
Mexiletina	100-300 mg/8 h**	(250 mg) 0,5-1 mg/min
Fenitoína	100 mg/8 h	100 mg c/5 min hasta 1 g
Flecainida	50-200 mg/12 h	2 mg/kg
Propafenona	150-300 mg/8 h	1-2 mg/kg
Propranolol	10-80 mg/6-8 h**	1-3 mg
Amiodarona	(800-1600 mg/día x 1-3 semanas)	
	100-600 mg/día	5-10 mg/kg***
Sotalol	80-320 mg/12 h	1-2 mg/kg
Verapamilo	80-120 mg/6-8 h **	(5-10 mg en 1-2 min) 0,005 mg/kg/min
Adenosina	-	6-12 mg rápido
Digoxina	(0,5-1 mg) 0,125-0,5 mg/día	0,5-1 mg

* Es frecuente comenzar la administración con una dosis de saturación. En la tabla esa dosis se señala entre paréntesis en algunos fármacos para diferenciarla de la dosis de mantenimiento. La administración i.v. en bolo debe ser de forma lenta, generalmente entre 5 y 10 min.

** Se dispone de preparados de liberación lenta que se administran con menos frecuencia.

***Se inicia con una infusión de 150 mg administrada en 10 min (15 mg/min) seguido de 360 mg en 6 h (1 mg/min) y luego se continua con 0,5 mg/min. Puede administrase una infusión de 150 mg en 10 min en caso de que reaparezca una arritmia.

Farmacocinética. La administración oral de procainamida alcanza una biodisponibilidad aproximadamente de 80 % y la concentración plasmática máxima se obtiene a la hora. También se administra por vía i.v. con la precaución de realizarse de forma lenta porque puede causar hipotensión importante. El 20 % se une a las proteínas plasmáticas. El $t_{1/2}$ es de 3 a 5 h; de 50 a 60 % se excreta por vía renal y de 10 a 30 % por metabolismo hepático. La principal vía para este metabolismo consiste en acetilación mediante N-acetiltransferasa para formar N-acetil procainamida (NAPA), el cual es predominantemente un bloqueador de los canales de K^+ (efecto clase III). Este metabolito se excreta por vía renal y posee un $t_{1/2}$ de 6 a 10 h. La capacidad de acetilar el fármaco está determinada genéticamente y son más frecuentes en los acetiladores lentos la aparición de un síndrome de *lupus* inducido por procainamida. En pacientes con IC o renal y en edades avanzadas se reduce la eliminación del fármaco y se requiere disminuir la dosis.

Efectos indeseables. Las reacciones cardiovasculares son similares a las producidas por quinidina: hipotensión, bloqueo AV y taquicardia ventricular polimorfa. También las reacciones adversas gastrointestinales y anticolinérgicas son similares a las causadas por la quinidina pero menos frecuentes. La aparición de fiebre y agranulocitosis puede ser el resultado de una reacción de hipersensibilidad y se recomienda realizar leucogramas a intervalos regulares.

Una reacción frecuente durante la terapéutica a largo plazo es un síndrome similar al *lupus* eritematoso sistémico que se puede manifestar por eritemas, artralgia, fiebre, pleuropericarditis y hepatomegalia. Los anticuerpos antinucleares aparecen de 60 a 70 % de los pacientes y se asocia a sintomatología de 20 a 30 %, las que son reversibles con la suspensión del fármaco. La presencia aislada de anticuerpos antinucleares no obliga a suspender el tratamiento.

Usos. La procainamida se emplea de manera similar que la quinidina en el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares, pero muestra una mayor eficacia para las arritmias ventriculares. Aunque ambos medicamentos tienen efectos electrofisiológicos similares, un agente puede ser efectivo para arritmias resistentes al otro fármaco. Es el fármaco del grupo IA preferido en situaciones de emergencia porque se tolera mejor que la quinidina y la disopiramida por vía i.v.

La dosis oral de procainamida es de 500 a 1 000 mg de inicio seguido de 250 a 750 mg/3 a 4 h. Uno de los esquemas recomendados por vía i.v. consiste en la inyección de 100 mg cada 5 min a una velocidad no superior a 50 mg/min hasta que se controle la arritmia, se presenten reacciones adversas o se complete el máximo de 1 g. La administración se debe suspender temporalmente si ocurre una disminución de la presión arterial mayor de 15 mm Hg o un ensanchamiento del complejo

QRS mayor de 50 %. Para mantener las concentraciones se administra una infusión continua de 1 a 4 mg/min

Disopiramida

Produce efectos electrofisiológicos similares a la quinidina pero posee efectos anticolinérgicos e inotrópicos negativos superiores y no es un antagonista de los receptores adrenérgicos. Se emplea para el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares con un espectro antiarrítmico similar al de la quinidina y procainamida. También puede ser útil en la prevención del síncope vasovagal lo que se explica por el importante efecto anticolinérgico que causa.

Farmacocinética. Se absorbe bien por v.o. y alcanza el máximo de las concentraciones entre 1 y 2 h. Se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína 1-ácida. La fracción unida a las proteínas plasmáticas es variable (30 a 70 %) y disminuye a medida que aumenta la concentración plasmática del fármaco. Se elimina tanto por metabolismo hepático como por excreción renal con un $t_{1/2}$ de 7 a 9 h. Aproximadamente 30 % se convierte en un metabolito menos activo pero con propiedades anticolinérgicas importantes. La dosis se debe reducir en caso de insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

Efectos indeseables. Puede causar 3 tipos de reacciones adversas: las más frecuentes se deben al efecto anticolinérgico e incluye retención urinaria, constipación, visión borrosa, sequedad bucal y precipitación de un glaucoma; puede producir taquicardia ventricular polimorfa por prolongación del QT; y el efecto inotrópico negativo puede precipitar una IC.

Antiarrítmicos clase IB

Lidocaína

Es un anestésico local que también es útil para el tratamiento de las arritmias ventriculares. Es el prototipo de los agentes antiarrítmicos de la clase IB.

Acciones farmacológicas. Bloquea los canales de Na^+ con una tasa de recuperación muy rápida luego del bloqueo. En condiciones normales causa una mínima depresión de la fase 0 del potencial de acción, del automatismo y de la conducción. No obstante, dada la tasa rápida de recuperación los efectos aumentan en tejidos parcialmente despolarizados y a frecuencias rápidas. Las acciones son en particular mayores en los tejidos isquémicos, los cuales tienen algunas condiciones que causan un mayor bloqueo de los canales de Na^+: aumento de la frecuencia, despolarización parcial, incremento de la concentración extracelular de K^+ y reducción del pH. También deprime la frecuencia sinusal en pacientes con disfunción del nodo sinusal.

La lidocaína acorta la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo en fibras de Purkinje y músculo ventricular. El efecto es superior en los sitios que normalmente tienen un potencial de acción más prolongado (fibras de Purkinje), por lo que se produce una repolarización más homogénea que impide la reentrada del impulso. Este acortamiento es el resultado del bloqueo de algunos canales de Na^+ que se inactivan en etapas tardías durante el potencial de acción.

A diferencia de la lidocaína, otros antiarrítmicos de clase I muestran un efecto contrario sobre el potencial de acción porque tienen acciones adicionales sobre las corrientes de K+. La lidocaína suprime todos los mecanismos de génesis de las arritmias.

Los efectos en el electrocardiograma son mínimos, aunque puede causar acortamiento del QT. Por otra parte, tiene poco efecto sobre la función hemodinámica y es infrecuente que exacerbe una IC a dosis terapéuticas.

Farmacocinética. Se emplea solamente por v.p. porque luego de la administración oral sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso donde se generan concentraciones plasmáticas bajas e impredecibles. Aunque se puede administrar por vía i.m. se prefiere la vía i.v. La concentración inicial de lidocaína disminuye rápido por distribución desde el compartimiento central hacia los tejidos periféricos, por lo que se recomienda comenzar con un régimen de saturación. Alrededor de 70 % del fármaco se une a las proteínas plasmáticas especialmente a glicoproteína 1- ácida, la cual aumenta en la IC y en el infarto del miocardio. De este modo, en el infarto del miocardio pueden reducirse los niveles del fármaco libre y explica que en algunos pacientes se requieran mayores concentraciones de lidocaína para lograr el efecto antiarrítmico. El $t_{1/2}$ de excreción terminal es de 1 a 2 h en sujetos normales.

La lidocaína se elimina principalmente por metabolismo hepático hacia metabolitos menos potentes, glicina xilidina (GX) y monoetil GX (MEGX). El metabolismo depende en gran medida del flujo sanguíneo hepático, por lo que la depuración de lidocaína disminuye en situaciones que implican reducción de dicho flujo como en IC, *shock* y uso de bloqueadores.

La inhibición del metabolismo por cimetidina y las hepatopatías también reducen la depuración. En todas estas situaciones se debe reducir la dosis, preferentemente guiándose por mediciones de las concentraciones plasmáticas, las que deben permanecer dentro del límite terapéutico (1-5 μg/mL).

Efectos indeseables. Las manifestaciones del sistema nervioso son las reacciones adversas más frecuentes de la lidocaína: vértigo, nistagmo, temblor, disartria, parestesia, nerviosismo, alteraciones del conocimiento y convulsión. También puede producir náuseas, vómitos, hipotensión, bloqueo AV, bradicardia y depresión respiratoria.

Usos. Es eficaz para el tratamiento de arritmias ventriculares asociadas al infarto del miocardio, cateterismo cardíaco, cardioversión y cirugía cardíaca. Es el fármaco de elección para el tratamiento de la taquicardia y la fibrilación ventriculares que complican el infarto del miocardio pero actualmente no suele recomendarse su empleo con fines profilácticos. También se indica para el tratamiento de arritmias causadas por la intoxicación digitálica. No es una terapia efectiva para las taquiarritmias supraventriculares.

La lidocaína se administra por vía i.v. comenzando con un bolo de 100 mg (1 a 2 mg/kg) durante 20 o 30 min seguido de una infusión de mantenimiento de 1 a 4 mg/min. Su uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los AL de tipo amida, bradicardia, hipotensión y bloqueo cardíaco avanzado sin marcapaso, epilepsia, y en enfermedades hepáticas graves.

La mexiletina es un análogo de la lidocaína que tienen la ventaja de poderse administrar por v.o. Posee similares acciones electrofisiológicas y se emplea también en las arritmias ventriculares.

Fenitoína

La fenitoína es un fármaco anticonvulsivante que se describe con más detalles en el Capítulo 3. En general, los efectos electrofisiológicos son similares a los producidos por la lidocaína. A ello contribuye además del bloqueo de los canales de Na^+ cardíacos, la depresión de los centros simpáticos del SNC, por lo que puede reducir el aumento de la actividad simpática causado por la intoxicación digitálica. La absorción oral es lenta y variable y existen diferencias en la biodisponibilidad entre los preparados farmacéuticos orales. Se metaboliza extensamente en el hígado por un proceso saturable de manera que un pequeño aumento en la dosis puede causar un incremento importante de las concentraciones plasmáticas.

Las reacciones adversas más frecuentes se relacionan con el SNC (somnolencia, nistagmo, vértigo, ataxia y confusión mental). Se emplea para el tratamiento de las taquiarritmias causadas por la intoxicación digitálica, aunque también ha mostrado efectividad en arritmias ventriculares asociadas a cirugía cardíaca y anestesia general.

Antiarrítmicos clase IC

Propafenona

La propafenona inhibe las corrientes INa y causa una importante depresión de la conducción. También tiene acción bloqueadora e inhibidora de los canales de K^+ y $Ca2^+$.

Acciones farmacológicas. Inhibe los canales de Na^+ con una tasa de recuperación lenta luego del bloqueo. El fármaco deprime la fase 0 del potencial de acción, la excitabilidad y causa una disminución marcada de la conducción en todas las fibras cardíacas, lo que se refleja en la prolongación del PR y el QRS. Disminuye la frecuencia sinusal y suprime el automatismo anormal y la actividad desencadenada.

Es un débil bloqueador de las corrientes IKr y prolonga un tanto la duración del potencial de acción y la refractariedad en las aurículas, el nodo AV, las vías accesorias y en menor grado, en los ventrículos. La mínima prolongación de la duración del potencial de acción en los ventrículos contrasta con el acortamiento de esta variable en las fibras de Purkinje lo que, y en dependencia de las circunstancias, puede facilitar o reducir la heterogeneidad eléctrica y crear o suprimir arritmias por reentrada.

En dosis altas muestra un efecto inotrópico negativo que puede conducir a una IC en los pacientes con disfunción ventricular.

Farmacocinética. Se absorbe bien pero dado a un importante efecto de primer paso tiene una biodisponibilidad baja y dependiente de la dosis (5 a 40 %). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2 a 3 h. El 97 % de la droga se une a la glucoproteína 1-ácida.

Se metaboliza ampliamente en el hígado a través de las enzimas del citocromo P450 por un proceso saturable. El principal metabolito, la 5-hidroxipropafenona es equipotente a la propafenona para inhibir los canales de Na^+ pero es menos activa para bloquear los receptores adrenérgicos. Este metabolito se obtiene por acción de la citocromo P450 2D6 cuya distribución genética influye en la capacidad de biotransformación. Alrededor de 93 % de los individuos son metabolizadores rápidos y muestran un t 1/2 de 5 a 6 h, concentraciones plasmáticas bajas del fármaco original y altas de los metabolitos. Los metabolizadores lentos muestran un $t_{1/2}$ de 15 a 20 h y dadas las mayores concentraciones de propafenona tienen una mayor tendencia a desarrollar bloqueo.

Efectos indeseables. Las reacciones adversas no cardíacas ocurren en aproximadamente en 15 % de los pacientes y pueden presentarse como síntomas neurológicos (vértigo, visión borrosa, cefalea y parestesias) y gastrointestinales (alteraciones del gusto, náuseas, anorexia y constipación). Las manifestaciones cardiovasculares aparecen entre 10 y 15 % de los casos e incluyen bloqueos AV e intraventriculares, bradicardia, empeoramiento de una IC y taquiarritmias ventriculares. La tendencia proarrítmica de los fármacos de clase IC es superior al de otros agentes y con la propafenona ocurre aproximadamente en 5 % de los casos. También puede presentarse broncospasmo en sujetos predispuestos, lo cual se relaciona con la actividad de bloqueo adrenérgico.

Usos. Es eficaz para la profilaxis y el tratamiento de una amplia variedad de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Es una indicación efectiva para el *flutter* y la fibrilación auriculares, taquicardia auricular, taquicardia por reentrada del nodo AV, arritmias asociadas al síndrome de Wolff-Parkinson-White y extrasístoles ventriculares. Es efectiva para suprimir las taquicardias ventriculares pero debido al riesgo/beneficio potencialmente desfavorable, se recomienda reservar su uso para aquellas taquicardias sostenidas de alto riesgo que aparecen en pacientes sin cardiopatía estructural.

Se contraindica en IC, *shock* cardiogénico, disfunción del nodo sinusal, bloqueo AV o intraventriculares sin marcapaso, bradicardia, hipotensión importante y en pacientes con antecedente de hipersensibilidad al fármaco. Además, como tiene acción bloqueadora no se debe emplear en asmáticos sobre todo si son metabolizadores lentos.

Flecainida

La flecainida tiene acciones electrofisiológicas similares a la propafenona aunque no posee efecto bloqueador . El efecto inotrópico es moderado y puede deprimir la función ventricular especialmente si está comprometida. De manera semejante a la propafenona, se aplica en una amplia variedad de arritmias tanto supraventriculares como ventriculares.

Se absorbe bien y tiene un $t_{1/2}$ prolongado que permite la administración 2 veces al día. Una parte del fármaco es metabolizado por la citocromo P450 2D6 en el hígado hacia metabolitos inactivos y el resto se excreta en la orina sin modificarse. La excreción renal es suficiente para evitar la acumulación del medicamento, por lo que la farmacocinética no se afecta en caso de deficiencia enzimática y función renal normal. Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Puede causar efectos adversos cardiovasculares, digestivos y neurológicos similares a la propafenona. Las reacciones adversas más importantes se relacionan con el efecto proarrítmico de manera que puede causar una nueva arritmia o agravar una existente. Esta acción arritmogénica de la flecainida es superior que con la propafenona (5 a 30 %).

Antiarrítmicos clase II: bloqueadores de los receptores adrenérgicos

Las propiedades farmacológicas de estos medicamentos se analizan en este capítulo, en los temas "Hipertensión" y "Cardiopatía isquémica". Aquí se describen las características relacionadas con su uso en las arritmias.

Los bloqueadores ejercen las acciones electrofisiológicas a través de la inhibición competitiva de los receptores adrenérgicos. Por tal motivo, son especialmente útiles para suprimir las arritmias causadas por aumento de las catecolaminas. También pueden deprimir las corrientes de Na^+ y disminuir la respuesta de la membrana de manera similar a los agentes de clase I (*acción de tipo quinidina* o a*ctividad estabilizadora de la membrana*), lo cual probablemente no contribuye a su efecto antiarrítmico en las dosis terapéuticas porque aparece a concentraciones muy superiores a las requeridas para causar bloqueo. Los antagonistas adrenérgicos reducen el ritmo sinusal, el ritmo espontáneo de despolarización de los marcapasos ectópicos y la velocidad de conducción en las aurículas. A nivel del nodo AV aumentan el período refractario y hacen lenta la conducción (prolongan el intervalo PR).

Usos. Las principales indicaciones como antiarrítmicos son taquiarritmias asociadas a tirotoxicosis, feocromocitoma, anestesia con halotano, emociones y ejercicio. Estas situaciones tienen en común un aumento de la actividad adrenérgica; taquiarritmias supraventriculares: paroxística, *flutter* y fibrilación auriculares. Su utilidad en el *flutter* y la fibrilación es sobre todo para reducir frecuencia ventricular, ya que no suelen restablecer el ritmo sinusal aunque a veces lo logran especialmente si el cuadro es de reciente comienzo; taquiarritmias que se presentan en la intoxicación digitálica; arritmias ventriculares asociadas a síndrome de intervalo QT largo, prolapso de la válvula mitral y miocardiopatía hipertrófica, y en arritmias ventriculares asociadas a la cardiopatía isquémica.

El efecto antiarrítmico es uno de los tantos efectos beneficiosos identificados que explican la capacidad que poseen de reducir la mortalidad después de un infarto del miocardio (propranolol, timolol, metoprolol, atenolol).

Antiarrítmicos clase III: bloquedores de los canales de potasio

Amiodarona

La amiodarona es un benzofurano yodado originalmente clasificado como antiarrítmico de clase III (bloquea IK), pero luego se le reconoció efectos de clase I (bloquea INa), clase II (bloqueo adrenérgico) y clase IV (bloquea ICa).

Acciones farmacológicas. La amiodarona es el fármaco prototipo de los antiarrítmicos de clase III de manera que su acción más prominente es el bloqueo de los canales de K^+, lo cual prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario. La prolongación de la refractariedad es más marcada en sitios donde normalmente es más corta como en el músculo ventricular, por lo que tiende a homogenizar la refractariedad y dificultar la aparición de arritmias por reentrada.

Además genera inhibición de los canales de Na^+ y de Ca^{2+}, así como bloqueo no competitivo de los receptores adrenérgicos α y β. Disminuye la velocidad de conducción sobre todo a frecuencias rápidas, lo cual está asociado a la inhibición de los canales de Na+ inactivos con una tasa de recuperación del bloqueo relativamente rápida. Disminuye la frecuencia sinusal y suprime el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tardíos, lo que se puede explicar por la acción bloqueadora de los canales del Ca^{2+} y de los receptores adrenérgicos .

Durante el tratamiento, en el electrocardiograma se presenta prolongación del PR, QRS y QT, y bradicardia sinusal. Los efectos hemodinámicos incluyen vasodilatación coronaria y periférica que es secundaria al bloqueo de los receptores adrenérgico y de las corrientes de Ca^{2+}. Tiene un ligero efecto inotrópico negativo pero raramente causa deterioro hemodinámico evidente.

La amiodarona tiene un alto contenido de yodo que inhibe la conversión de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) lo cual puede contribuir a algunas de sus acciones electrofisiológicas y a los efectos adversos tiroideos.

Farmacocinética. La absorción oral de la amiodarona es lenta, variable e incompleta (biodisponibilidad de 35 a 65 %) y alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas entre 3 y 7 h. El fármaco es muy liposoluble y se concentra en hígado, pulmón, tejido graso, miocardio y músculo esquelético. El inicio de la acción por la vía i.v. es de 1 a 2 h pero por v.o. es de 1 a 3 semanas, por lo que es recomendable emplear una dosis de saturación. Se encuentra sumamente unida a las proteínas plasmáticas (96 %). El $t_{1/2}$ de eliminación durante el tratamiento a largo plazo es prolongada (26 a 107 días con una media de 53 días) lo que explica la lentitud para la desaparición de las acciones y de los efectos adversos. Se metaboliza extensamente en el hígado hacia N-desetilamiodarona, un metabolito con efectos farmacológicos similares a los del fármaco original. Está transformación se atribuye a la acción de las enzimas del citocromo P450, específicamente CYP3A4.

Efectos indeseables. Las reacciones adversas de la amiodarona son frecuentes y luego de la suspensión del tratamiento pueden requerir semanas o meses para desaparecer a causa del $t_{1/2}$ prolongada del medicamento. El efecto no cardiovascular más grave es la fibrosis pulmonar que se presenta en 6 a 8 % de los pacientes. A nivel gastrointestinal puede presentarse náuseas, anorexia y elevación de las enzimas hepáticas. Otras manifestaciones incluyen trastornos neurológicos (neuropatía, mareos, temblores, ataxia, debilidad), tiroideos (hipotiroidismo o hipertiroidismo), cutáneos (eritemas, fotosensibilidad, coloración gris-azulada) y microdepósitos corneales que se presentan en casi la totalidad de los pacientes.

Los efectos cardiovasculares incluyen bradicardia, bloqueo AV, y empeoramiento de taquiarritmias ventriculares y de una IC congestiva (1 a 2 %). Aunque causa prolongación del intervalo QT es infrecuente la taquicardia ventricular polimorfa y la mayoría de las veces la aparición de estas arritmias se ha debido a la asociación con otros fármacos que favorecen la prolongación del QT.

Usos. Se indica en un amplio espectro de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares como *flutter* y fibrilación auriculares, taquicardia supraventricular paroxística incluyendo la asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En comparación con los fármacos de clase IC que poseen un inicio de acción más rápido, la amiodarona posee una eficacia similar a las 24 h para revertir una fibrilación auricular reciente. Puede ser superior a los agentes de clase I para mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular recurrente. Es uno de los fármacos preferidos cuando está comprometida la

función ventricular y se ha demostrado que aumenta la supervivencia en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía dilatada no isquémica y en los que han sufrido un infarto del miocardio o paro cardíaco previo.

Se contraindica en el *shock* cardiogénico, disfunción marcada del nodo sinusal, bloqueo AV sin marcapaso y en la hipersensibilidad al fármaco.

Sotalol

El sotalol es un bloqueador adrenérgico no selectivo que también bloquea las corrientes IKr, por lo que prolonga el potencial de acción y el período refractario efectivo en todos los tejidos cardíacos. Los efectos electrofisiológicos principales son: disminución de la frecuencia sinusal y de la velocidad de conducción del nodo AV y prolongación de la refractariedad auricular del nodo AV (prolonga el intervalo PR), ventricular (prolonga el intervalo QT) y de las vías accesorias. Es un fármaco efectivo en las arritmias supraventriculares y ventriculares.

Se absorbe bien por v.o., no se une a las proteínas plasmáticas y la eliminación es predominantemente renal con un $t_{1/2}$ de aproximadamente de 12 h. La reacción adversa más importante es el efecto proarrítmico (4 %) incluyendo taquicardia ventricular polimorfa. Otras manifestaciones suelen estar relacionadas con la acción bloqueadora (bradicardia, fatiga, cefalea, exacerbación de un cuadro asmático, etc.).

Antiarrítmicos clase IV: bloqueadores de los canales de calcio

Los anticálcicos se describen en este texto, en los capítulos 7 y 9. El verapamilo es el prototipo de los anticálcicos con propiedades antiarrítmicas. El diltiazem tienen acciones electrofisiológicas similares que permiten también su utilización en el tratamiento de las arritmias.

Estos fármacos bloquean los canales del Ca^{2+} tipo L, de manera que los efectos son evidentes en tejidos que poseen potenciales dependientes de Ca^{2+}: el nodo sinusal donde deprimen la frecuencia y el nodo AV donde prolongan el período refractario y tornan lenta la conducción (prolongan el intervalo PR). También suprimen el automatismo anormal y la actividad desencadenada. La disminución de la frecuencia sinusal es contrarrestada en parte por el aumento reflejo del tono simpático secundario a la vasodilatación. Los efectos hemodinámicos consisten en una acción inotrópica negativa que puede empeorar una IC y además una acción vasodilatadora que causa reducción de la presión arterial.

Usos. El verapamilo es uno de los fármacos preferidos para el tratamiento de la taquicardia supraventricular paroxística causada por reentradas que involucran el nodo AV. La adenosina es otro antiarrítmico que tiene una eficacia similar para esta indicación, pero que por su acción rápida, selectiva y de corta duración, se considera de primera elección. También se emplea para la taquicardia auricular multifocal y para controlar la frecuencia ventricular durante el *flutter* o fibrilación auriculares. Aunque son poco efectivos para revertir a ritmo sinusal el flúter o la fibrilación auriculares, pueden convertir algunos episodios especialmente si son de reciente comienzo. El verapamilo i.v. se contraindica en pacientes con fibrilación auricular asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White porque puede acelerar la respuesta ventricular. Por otra parte, es poco eficaz en arritmias ventriculares aunque puede suprimir algunas formas específicas como la taquicardia ventricular septal izquierda y las arritmias asociadas a espasmo de la arteria coronaria.

Otros agentes antiarrítmicos

Adenosina

Acciones farmacológicas. La adenosina es un nucleósido endógeno que al interactuar con los receptores A1 activa los canales de K+ sensibles a acetilcolina e inhibe la adenilatociclasa estimulada por catecolaminas. El aumento de la salida del K+ en aurícula y nodos SA y AV conduce a un acortamiento de la duración del potencial de acción, hiperpolarización del potencial de membrana y disminución del automatismo normal. La inhibición de la adenilatociclasa disminuye el AMPc y así reduce la entrada de Ca2+ estimulada por AMPc. Esto último, deprime la frecuencia sinusal y causa disminución de la velocidad de conducción y prolongación del período refractario del nodo AV. La disminución de la frecuencia sinusal es seguida de un aumento reflejo de la descarga sinusal.

Farmacocinética. La adenosina tiene un $t_{1/2}$ muy corto (1 a 6 s) y se elimina mediante captación celular y el metabolismo subsecuente por la adenosina desaminasa. Es por ello que se administra de forma rápida por vía i.v.

El dipiridamol al bloquear la recaptación de adenosina disminuye el aclaramiento y potencia sus efectos. Las metilxantinas (teofilina y cafeína) son antagonistas competitivos de los receptores de adenosina de modo que se requieren dosis superiores para lograr el efecto antiarrítmico.

Efectos indeseables. Las reacciones adversas son de corta duración y se presentan en 40 % de los casos. Las principales resultan de su efecto vasodilatador e incluyen rubor, disnea y dolor torácico. Puede ocurrir bradicardia sinusal, bloqueo AV, broncospasmo y en ocasiones fibrilación auricular causada probablemente por el acortamiento del potencial de acción.

Usos. Es el fármaco de primera elección para las taquicardias supraventriculares por reentrada que involucran el nodo AV. Se contraindica en caso de bloqueo AV avanzado sin marcapaso, disfunción del nodo sinusal, asma y en la hipersensibilidad al fármaco.

Glucósidos digitálicos

Los glucósidos digitálicos inhiben la ATPasa Na^+-K^+ y tienen efectos inotrópicos positivos que justifican el empleo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (capítulo 8). El uso como antiarrítmicos ha decrecido porque se dispone de otros fármacos eficaces y con un margen superior entre las concentraciones tóxica y terapéutica.

Los efectos electrofisiológicos de la digoxina resultan principalmente del incremento del tono vagal. Las acciones incluyen reducción de la frecuencia sinusal, acortamiento de la refractariedad auricular y prolongación de la refractariedad del nodo AV. Esto último explica la utilidad en la terminación de las arritmias por reentrada que involucran el nodo AV y en el control de la frecuencia ventricular durante el *flutter* o la fibrilación auriculares. Como tiene efecto inotrópico positivo, se considera de elección en pacientes con fibrilación auricular y función ventricular deprimida. Una de las contraindicaciones para el uso en el *flutter* o fibrilación auriculares es el síndrome de Wolff-Parkinson-White, porque puede acortar el período refractario de la vía accesoria y aumentar de forma peligrosa la frecuencia ventricular. La digoxina tiene un ligero efecto antiadrenérgico en bajas dosis pero puede aumentar el tono simpático a concentraciones altas, lo cual contribuye a la aparición de las arritmias asociadas a la intoxicación digitálica.

Las reacciones adversas incluyen trastornos extracardíacos (fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, cefaleas, alteraciones visuales, etc.) y arritmias cardíacas como bradicardia, extrasístoles ventriculares, bloqueo AV, taquicardia nodal, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. Los antiarrítmicos utilizados con más frecuencia para el tratamiento de las taquiarritmias causadas por la intoxicación digitálica son la lidocaína y la fenitoína.

Bibliografía

Applegate, T.E. (2000): "Atrial arrhythmias". Prim Care;27(3):677-708.

Chaudhry, G.M. y C.I. Haffajee (2000): "Antiarrhythmic agents and proarrhythmia". Crit Care Med ;28(10 Suppl):N158-64.

Chevalier, P., A. Durand-Dubief, H. Burri, M. Cucherat, G. Kirkorian y P. Touboul (2003): "Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis". J Am Coll Cardiol;41(2):255-62.

Flinders, D.C. (2000): "Ventricular arrhythmias". Prim Care ;27(3):709-24.

Khairy, P. y S. Nattel (2002): "New insights into the mechanisms and management of atrial fibrillation". CMAJ;167(9):1012-20.

Kowey, P.R., R.A. Marinchak, S.J. Rials y D.B. Bharucha (2000): "Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs". Am Heart J;140(1):12-20.

Marcelo, E. (2000): Bases fisiopatológicas de las arritmias cardíacas. En Bertolasi, C.A., C. Barrero, G. Gimeno, G. Liniado y V. Mauro V, eds. Cardiología. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, pp. 135-90.

Miller, J.M. y D.P. Zipes (2001): "Management of the patient with cardíac arrhythmias". En Braunwald, E., D.P. Zipes, P. Libby, eds. Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders, Philadelphia, 6th. ed., pp. 700-67.

Naccarelli, G.V., D.L.Wolbrette y J.C. Luck (2001): "Proarrhythmia". Med Clin North Am;85(2):503-26.

Roden, D.M. (2004): "Drug-induced prolongation of the QT interval". N Engl J Med;350(10):1013-22.

Rubart, M. y D.P. Zipes (2001): "Genesis of cardíac arrhythmias: electrophysiological considerations". En Braunwald, E., D.P. Zipes, P. Libby, eds. Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders, Philadelphia, 6th. ed., pp. 659-99.

Singh, S.N. y J. Patrick (2004): "Antiarrhythmic drugs". Curr Treat Options Cardiovasc Med;6(5):357-64.

Slovis, C.M., P.J. Kudenchuk, M.A. Wayne, R. Aghababian y E.J. Rivera-Rivera (2003): "Prehospital management of acute tachyarrhythmias". Prehosp Emerg Care;7(1):2-12.

Tamargo. J. y C. Valenzuela (1997): "Fármacos antiarrítmicos". En Flórez J, J.A. Armijo y A. Mediavilla eds. Farmacología humana. Masson, Barcelona, 3ra. ed., pp. 649-69.

Tresch, D.D. (2001): "Evaluation and management of cardíac arrhythmias in the elderly". Med Clin North Am;85(2):527-50,

Vardas, P., G.E. Kochiadokis, N.E. Igoumentis, A.M. Tsatsakis, E.N. Simantirakis y G.I. Chlouverakis (2000): "Amiodarone as a first choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study". Chest; 117(6):1538-5.

Capítulo 11

Trastornos de la coagulación

Lourdes Ramos Pérez

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares isquémicas constituyen la principal causa de muerte en naciones industrializadas y una de las más importantes en países en vías de desarrollo. Tales entidades son producidas por la ruptura de placas ateromatosas inestables en la circulación coronaria, cerebral o periférica que originan diversas complicaciones como angina inestable, infarto agudo de miocardio o eventos cerebrovasculares oclusivos, entre otros. De igual manera, entre los sobrevivientes las secuelas con frecuencia son devastadoras, ya que afectan su nivel de funcionamiento social, laboral y personal. Esto supone gastos directos enormes para los sistemas de salud, sumado a los costos indirectos representados por disminución de la productividad del sujeto y las personas que deben dedicarse a su cuidado.

Solo en EE.UU. 1,5 millones de personas sufre cada año un infarto agudo de miocardio (con una mortalidad superior a 30 %) y en el mismo período son registrados 400 000 casos de infarto cerebral, fallecen cada año alrededor de 50 000 a 60 000 pacientes por embolias pulmonares y se tratan muchos más casos, en Europa, las trombosis venosas profundas presentan una incidencia de 160 000 casos al año y los tromboembolismos pulmonares 60 000 casos al año.

En Cuba, la principal causa de mortalidad la ocupan las enfermedades cardiovasculares con 20 727 defunciones en el año 2001 para una tasa de 186,4 por cada 100 000 habitantes y las muertes de causa cerebrovascular ocupan la tercera causa de muerte con 8 067 defunciones para una tasa de 71,8 por cada 100 000 habitantes.

Los trastornos de la hemostasis pueden provocar trombosis y hemorragias, las que son resultado de una estimulación o un deterioro en la misma. Este capítulo se refiere a los fármacos utilizados para tratar las trombosis y detener las hemorragias, pero para comprender a cabalidad el mecanismo de acción de tales agentes, es necesario revisar primero los fenómenos hemostáticos normales.

Trombogénesis

La hemostasis puede ser considerada como el proceso por medio del cual se detiene la pérdida sanguínea, a partir de una estructura vascular lesionada. De todos los pasos implicados en la formación de coágulos la función de las plaquetas es esencial, al adherirse a las regiones subendoteliales de los vasos lesionados y formar un tapón hemostático primario.

Asimismo, las plaquetas estimulan localmente la activación de los factores de la coagulación y producen un coágulo de fibrina que refuerza el agregado plaquetario previamente formado. Por último, a medida que se produce curación de la herida original, tanto el tapón primario como el trombo de fibrina son degradados, se restaura la integridad y permeabilidad vasculares (Fig. 11.1).

De acuerdo con los conocimientos actuales, la lesión endotelial, cualquiera que sea su causa (trauma directo, inflamación, infección, etc.), es uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes en la activación de la cascada de la coagulación.

En las arterias de alta presión inicialmente se forma un trombo blanco, mediante la adherencia de plaquetas circulantes a la pared arterial dañada. Estas plaquetas adheridas liberan difosfato de adenosina (ADP) un producto inductor de la agregación plaquetaria. El creciente número de trombos producto de la agregación plaquetaria reduce el flujo arterial, el estasis localizado, activa la formación de fibrina y genera un trombo rojo alrededor del trombo blanco y como consecuencia, la obstrucción total de la arteria (Fig. 11.2).

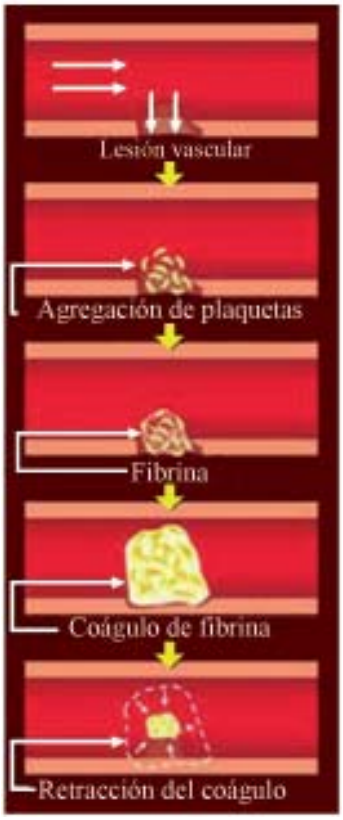


Fig. 11.1. Procesos básicos implicados en la hemostasis normal. La actividad de las plaquetas es esencial para la formación de trombos y coágulos de fibrina.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

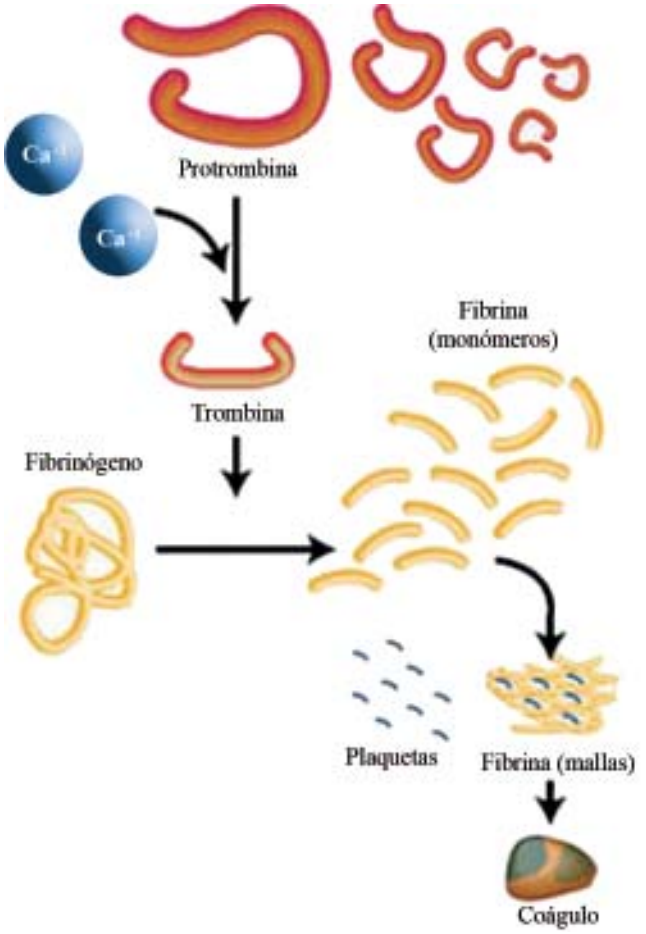


Fig. 11.2. Esquema de la secuencia de eventos que permite la formación de polímeros de fibrina.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

En las venas de baja presión se forma un trombo rojo, al principio por la adherencia de plaquetas (como en las arterias) pero es seguido de inmediato por los procesos de la hemostasis, por lo que a partir del trombo se forma una larga fibra que consiste en una red de fibrina donde los eritrocitos quedan atrapados. Estas fibras se desprenden fácilmente y viajan como émbolos a las arterias pulmonares. A pesar de que los trombos son mixtos, los nidos de plaquetas dominan las trombosis arteriales y las fibras de fibrina los trombos venosos. Los trombos arteriales causan enfermedades graves al producir isquemia oclusiva local, ya sea en la circulación cerebral que se presenta como un accidente cerebrovascular o a nivel de las extremidades, donde se produce gangrena, mientras que los trombos venosos se deben a la embolización distante, afectan la circulación pulmonar y provocan tromboembolismo pulmonar.

Fisiología de la plaqueta normal. Hemostasia primaria

Después del daño vascular, las plaquetas rápidamente se unen al tejido subendotelial expuesto, esto está mediado por la unión del ligando por excelencia, el factor de Von Willebrand una proteína del plasma y del subendotelio a un receptor de la membrana de la plaqueta denominado glicoproteína Ib o integrina aVß3. La interacción de otras glicoproteínas subendoteliales como el colágeno y la fibronectina con sus receptores contribuyen también con la adhesión plaquetaria. Junto con la adhesión, agentes agonistas como el colágeno, ADP, o trombina interactúan con receptores específicos en la superficie de la plaqueta y se inicia un proceso de *activación* esto lleva a una transformación en las plaquetas que de esféricas y discoides pasan a ser irregulares y con pseudópodos, hay secreción de contenido glandular (ADP, calcio, fibrinógeno y serotonina) y la formación de un receptor funcional para el fibrinógeno (glicoproteína IIb/IIIa), por lo que se une cada molécula de fibrinógeno con 2 plaquetas, uniéndose además una plaqueta a otra debido al fenómeno de la agregación plaquetaria.

El ADP secretado estimula la acumulación de más plaquetas en el sitio del daño. Como resultado de la activación, reclutamiento y agregación se forma un tapón plaquetario que se adhiere al sitio lesionado (Fig. 11.3).

La plaqueta también proporciona una superficie rica en fosfolípidos, necesarios para llevar a cabo varios pasos de la cascada de la coagulación, con formación de trombina, proteína encargada de transformar el fibrinógeno en fibrina. La trombina, por su parte, es el principal activador de las plaquetas y también estimula la expresión de glicoproteína IIb/IIIa. De esa manera se demuestra cómo la coagulación y la agregación plaquetaria son fenómenos interdependientes.

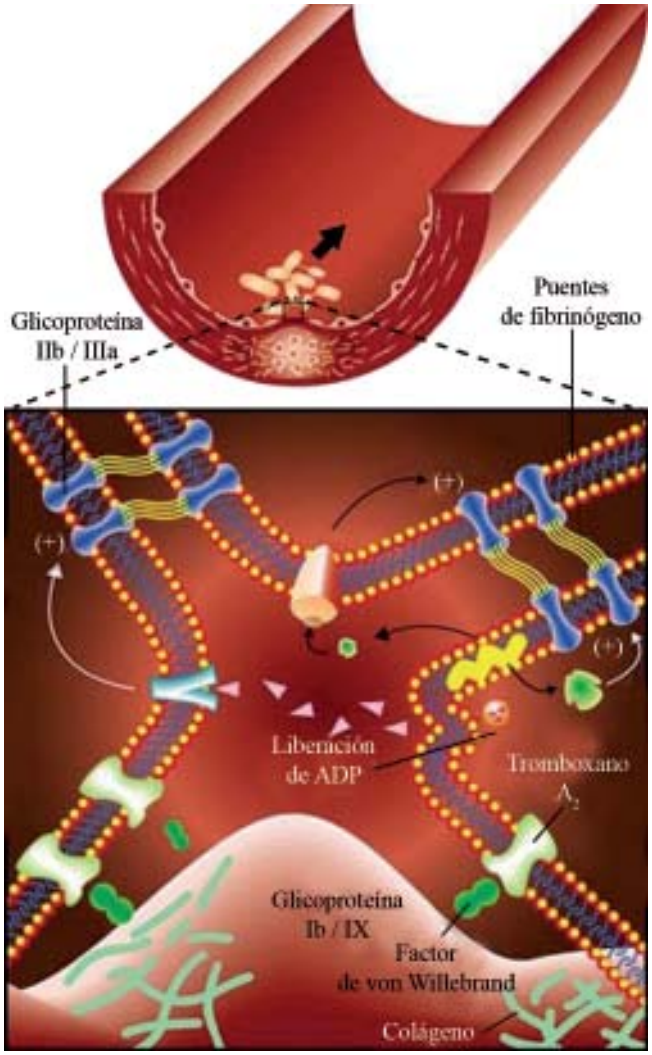


Fig. 11.3. Las plaquetas son activadas al entrar en contacto con el colágeno presente en la matriz subendotelial. A continuación ocurren procesos de degranulación que permiten reclutar mayor número de células, junto con fenómenos de agregación mediados por glicoproteína IIb/IIIa.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

Con la finalidad de controlar la adhesión y agregación plaquetaria, el endotelio intacto produce PgI_2 y óxido nítrico. Además, los glicosaminoglicanos presentes en la membrana de las células endoteliales están cargados negativamente y repelen las plaquetas que también poseen cargas negativas. De esa manera, estos fenómenos quedan limitados de manera exclusiva al sitio de la lesión.

En medio de estos eventos, por el aumento de ADP, se produce la activación de la fosfolipasa A_2, la que estimula a los fosfolípidos de la membrana a liberar ácido araquidónico (Fig. 11.4), el cual es convertido por la acción de la enzima ciclooxigenasa (COX) en endoperóxidos cíclicos, prostaglandinas H_2 y G_2, posteriormente la tromboxan sintetasa transforma esos endoperóxidos en un metabolito prostanoide de las plaquetas, el tromboxan A_2 (TxA_2) este es un potente vasoconstrictor, agonista plaquetario y es necesario para la reacción de liberación de las plaquetas. En la célula del endotelio se forma PgI_2 por la acción de la prostaciclín sintetasa, que tiene un efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador.

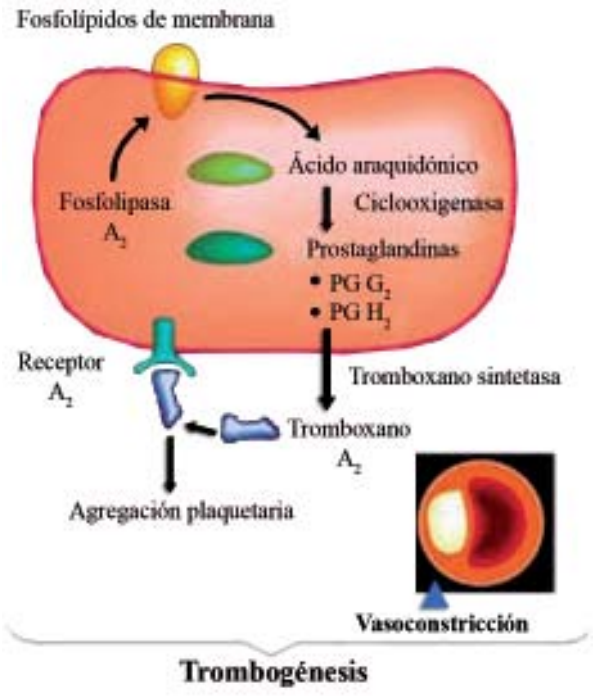


Fig. 11.4. Esquema que ilustra la vía metabólica del ácido araquidónico, en la membrana de las plaquetas activadas. Por la acción de la ciclooxigenasa, se producen las prostaglandinas (E_2, G_2 y H_2).

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

El tromboxano A_2 es sintetizado dentro de la plaqueta e induce la trombogénesis, la PgI_2 se sintetiza dentro de las paredes de los vasos e inhibe la trombogénesis. El balance entre la PgI_2 y el tromboxano puede alterarse fisiológicamente o por algunos medicamentos (por ejemplo, la aspirina e incluso por diferentes dosis de esta).

Otros estímulos capaces de desencadenar la actividad plaquetaria incluyen la trombina, serotonina y catecolaminas que actúan en forma coordinada y producen adhesión y agregación celulares.

La fosfolipasa C también es activada para la estimulación plaquetaria, esta enzima libera fosfato de inositol, diacil glicerilo así como ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta. El fosfato de inositol es un mensajero intracelular importante, relacionado con la elevación del calcio intracelular, esencial para la actividad del receptor funcional del fibrinógeno (glicoproteína IIb/IIIa).

Esto es balanceado dentro de la plaqueta por un sistema inhibitorio mediado por adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y guanina monofosfato cíclico (GMPc). La adenil ciclasa puede ser estimulada por sustancias inhibitorias de la plaqueta como la PgI_2 para convertir ATP en AMPc la que inhibe al TxA_2, la generación y liberación plaquetaria. La guanilato ciclasa convierte el guanosín trifosfato (GTP) en GMPc y es activado por un factor de relajación endotelial (óxido nítrico). Dentro de la plaqueta los nucleótidos cíclicos son inactivados por la fosfodiesterasa.

Fármacos que inhiben la función plaquetaria

Las plaquetas juegan un papel primordial en las enfermedades tromboembólicas, por tanto los fármacos antiagregantes plaquetarios son de gran valor terapéutico en estas enfermedades. Una clasificación de estos se presenta en la tabla 11.1.

Existen antiagregantes plaquetarios que actúan como inhibidores de la tromboxan sintetasa y del receptor para el tromboxan, estos se encuentran aún en estudio, por lo que no se hará referencia a ellos.

Aspirina (ácido acetil salicílico)

Vane, en 1971, descubrió la acción inhibidora de la aspirina sobre la síntesis de las prostaglandinas, desde entonces este fármaco es el más utilizado de los antiagregantes plaquetarios.

Mecanismo de acción antiagregante plaquetario. La aspirina inactiva irreversiblemente a la enzima COX (COX-1) mediante un proceso de acetilación, esta enzima cataliza la primera etapa de la biosíntesis de las prostaglandinas, la conversión de ácido araquidónico en PgH_2. Existen 2 formas de la isoenzima COX, denominadas COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa de forma constitutiva en diversos tipos celulares además de las plaquetas, mientras que la COX-2 es indetectable a nivel celular, pero su expresión puede ser inducida en varias células en respuesta a estímulos mitogénicos e inflamatorios. Como las plaquetas no pueden sintetizar nuevas proteínas, por ser células anucleadas, el efecto de la aspirina persiste el tiempo de vida de la plaqueta (7 a 10 días) o sea mientras persiste en circulación. La recuperación de la actividad de la COX se producirá cuando se vayan formando nuevas plaquetas y sean reemplazadas cada día 10 % de las plaquetas circulantes. A los 5 o 6 días 50 % de las plaquetas funcionará normalmente y por tanto, el efecto de la aspirina sobre la función plaquetaria es revertido a los 5 o 7 días de suspender el fármaco (Fig. 11.5).

Otros AINE como el ibuprofeno y la indometacina también pueden inhibir a la COX aunque no de manera irreversible. La sulfimpirazona, agente uricosúrico relacionado estructuralmente con la fenilbutazona, el indobufen y el triflusal inhiben de forma competitiva y reversible a la COX-1 y la función plaquetaria.

Efectos indeseables. Los efectos indeseables más importantes de la aspirina en las dosis empleadas como antiagregante plaquetario son los trastornos gastrointestinales como dolor epigástrico acidez y náuseas. Con menor frecuencia se produce sangramiento digestivo, todo esto es resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras de las células de la mucosa gástrica. Se ve con más frecuencia en ancianos y en pacientes con trastornos de la coagulación. Pueden disminuir con preparados con capa entérica aunque algunos plantean que esto puede enlentecer su absorción gastrointestinal.

Tabla 11.1. Clasificación de los medicamentos con acción antiagregante plaquetaria

Antiagregantes plaquetarios	
Inhibidores de la ciclooxigenasa	Aspirina Sulfimpirazona Triflusal Indobufén
Bloqueadores del receptor de difosfato de adenosina	Ticlopidina Clopidogrel
Antagonistas de las glicoproteínas IIa/IIIb	Abciximab Tirofibán Eptifibatide Lamifibán
Inhibidores de la activación plaquetaria (aumento del AMP cíclico)	Dipiridamol Prostaciclina (PgI_2)

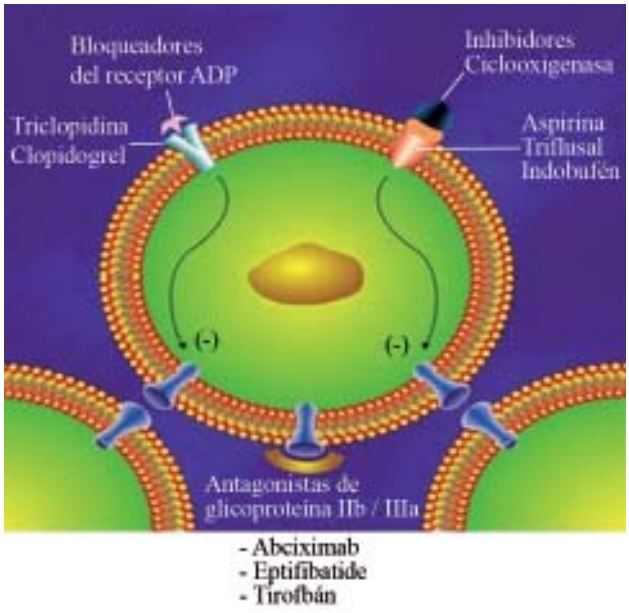


Fig. 11.5. Mecanismo de acción de los agentes antiplaquetarios.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

La farmacocinética, otros efectos indeseables, contraindicaciones, interacciones y presentaciones se refieren en el capítulo de analgésicos.

Dosis. Una de las polémicas más importantes suscitadas en torno al uso de aspirina como antiagregante guarda relación con la dosis mínima efectiva. Mientras algunos autores proponen dosis bajas de 50 a 160 mg diarios, otros expertos proponen cifras entre 650 y 1 500 mg diarios. Sin embargo, los estudios clínicos efectuados hasta el momento han demostrado que dosis altas de aspirina no son superiores a dosis bajas y existen evidencias de que con dosis inferiores a 300 mg/día la incidencia de complicaciones hemorrágicas es claramente inferior. Por ello, las dosis mínimas recomendadas en prevención primaria y secundaria oscilan entre 75 y 160 mg diarios. En general se acepta el rango de dosis entre 75 y 325 mg/día.

Bloqueadores de la activación por difosfato de adenosina

Actualmente existen 2 medicamentos capaces de interferir con la activación plaquetaria mediada por ADP, ellos son ticlopidina y clopidogrel. Ambos pertenecen a la familia de las tienopiridinas y además del efecto mencionado, disminuyen la expresión de los receptores para fibrinógeno en la membrana de las plaquetas y bloquean la liberación de serotonina. El resultado neto de tales acciones es el bloqueo de la agregación plaquetaria y la retracción del coágulo. Tanto ticlopidina como clopidogrel ocasionan incremento en el tiempo de sangramiento, efecto que se observa días después de terminado el tratamiento, al contrario de lo ocurrido con aspirina. De igual modo la acción antiagregante plaquetaria persiste durante algún tiempo, una vez suspendida la medicación.

Otras propiedades particulares de dichos fármacos, son aumento en la síntesis y actividad de prostaglandinas vasodilatadoras y antiagregantes, como prostaglandina E_1, D_2 y PgI_2. El efecto adverso más significativo de la ticlopidina es la neutropenia severa, que suele desaparecer una vez que es suspendido el medicamento; esta condición no se produce con clopidogrel. Puesto que el mecanismo de acción es diferente, los efectos de los bloqueadores de la activación plaquetaria mediada por ADP son aditivos a los de aspirina. Esta propiedad permite su utilización en terapia combinada para la atención de diversas condiciones clínicas que requieren efectos antitrombóticos muy prominentes, como la enfermedad coronaria o la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular.

Farmacocinética (ticlopidina). Después de su administración oral se alcanza una alta biodisponibilidad (80 a 90 %), lo que mejora la tolerancia gastrointestinal si se administra con alimentos. Su $t_{½}$ es de 24 a 96 h.

El inicio del efecto es retardado entre 24 y 48 h después de su administración y se requieren de 3 a 5 días para conseguir la máxima inhibición plaquetaria. Esto hace pensar que el efecto de la ticlopidina sea producido por sus metabolitos. La función plaquetaria se restablece una semana después de suspender el tratamiento.

Efectos indeseables. En el tracto gastrointestinal: náuseas y diarreas; dermatológicos: erupciones cutáneas maculopapulares y urticariformes; hemorrágicos: hemorragias leves y severas en 5 y 1 % de los pacientes respectivamente; hematológicos: neutropenia severa pero reversible en 1 % de los casos y en lípidos: aumento de los niveles de colesterol sérico pero no altera la relación HDL/LDL.

La ticlopidina es un agente eficaz en la prevención primaria y secundaria de los accidentes vasculares cerebrales de origen aterosclerótico. Su uso se ve limitado por sus efectos adversos en pacientes alérgicos o que no toleran la aspirina o que presentan accidentes vasculares cerebrales durante el tratamiento con aspirina. Se administra a una dosis de 250 mg/2 veces al día.

Inhibidor de la activación plaquetaria

El dipiridamol es un medicamento utilizado en la práctica clínica como antiagregante plaquetario y vasodilatador. Sus beneficios se hacen manifiestos cuando es utilizado en asociación con otros antitrombóticos

(warfarina, heparina, etc.), puesto que su potencia individual es bajo, de acuerdo con los estudios clínicos disponibles. Por ello, sus indicaciones en la práctica clínica son escasas, se limita hoy día a la profilaxis primaria de tromboembolismo en pacientes con válvulas cardíacas protésicas y durante el posoperatorio en sujetos sometidos a revascularización miocárdica (utilizado junto con aspirina). El mecanismo básico de acción de dipiridamol es la inhibición de la enzima fosfodiesterasa y/o el bloqueo de la recaptación de adenosina, la cual actúa en los receptores A2 que estimulan la adenilciclasa plaquetaria, y la producción de AMPc.

Dosis. 100 a 150 mg/3 o 4 veces al día por v.o. antes de las comidas. Presentación: grageas de 75 mg.

Usos clínicos de los antiagregantes plaquetarios. Es indiscutible el beneficio que ha aportado la terapia antiagregante plaquetaria en el tratamiento de múltiples condiciones trombóticas (Tabla 11.2). En individuos con angina inestable o en alto riesgo de infarto agudo del miocardio, la administración rápida de aspirina desde el inicio del evento coronario reduce, de manera significativa, la progresión hacia el infarto. Debido a sus propiedades antiplaquetarias, la aspirina es uno de los medicamentos más utilizados para realizar profilaxis antitrombótica luego de accidentes isquémicos transitorios (AIT) o eventos cerebrovasculares menores.

Para la prevención primaria se recomienda la administración de aspirina de 160 a 325 mg/día en todos los individuos mayores de 50 años, que no tengan contraindicaciones para su empleo y que tengan como mínimo un factor de riesgo adicional para la enfermedad coronaria.

Debido a que la vía final común de todos los mecanismos que activan las plaquetas es la expresión de glicoproteína IIb/IIIa, se han desarrollado compuestos que bloquean de manera selectiva tales receptores, con la finalidad de conseguir un efecto antitrombótico superior al obtenido con aspirina o tienopiridinas. Los resultados de dichos esfuerzos están representados en 4 fármacos que en los últimos años recibieron el respaldo de diversos estudios clínicos. Tales compuestos son: abciximab, tirofibán, eptifibatide y lamifibán. En general, son empleados tan solo en el tratamiento inmediato de los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto no Q) o en el transoperatorio de pacientes sometidos a procedimientos de revascularización.

Si bien abciximab es un compuesto seguro, algunos estudios han reportado la aparición de trombocitopenia en 5,2 % de los sujetos tratados; ello indica, además, que es posible el desarrollo de pseudotrombocitopenia. A pesar de todo esto la aspirina sigue siendo considerada como un *estándar de oro* en la terapia antiplaquetaria.

Existen medicamentos que son capaces de promover la agregación plaquetaria como la desmopresina, un análogo de la vasopresina, que se utiliza en casos de trastornos de la función plaquetaria producidos por drogas, uremia o *bypass* cardiopulmonar. Se referirán a esta en el apartado de los coagulantes.

Tabla 11.2. Principales indicaciones de los antiagregantes plaquetarios

Utilidad clínica de la terapia antiagregante plaquetaria	
Enfermedad cerebrovascular	Isquemia cerebral transitoria
	Prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular
Enfermedades cardiovasculares	Angina inestable
	Prevención primaria de infarto de miocardio
	Prevención secundaria de la enfermedad coronaria
	Posoperatorio de puentes coronarios
	Válvulas cardíacas protésicas
Enfermedades renales	Mantenimiento de la actividad fístulas arteriovenosas
	Reducción de la progresión de la enfermedad glomerular

Tomado de: http://www.iladiba.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm

Coagulación sanguínea. Hemostasia secundaria

Los factores de la coagulación viajan en circulación como proteínas inactivas y estos son convertidos a su forma activa o enzimática. La exposición del colágeno, unido a la interacción con las plaquetas inicia el sistema intrínseco de la coagulación y estimulan la activación del factor XII, de aquí se activa una serie en cascada que favorece la formación del coágulo (cascada de la coagulación) (Fig. 11.6).

Existe un sistema extrínseco que contiene una lipoproteína, la tromboplastina hística (factor III) que es liberada a partir del tejido dañado, ambos sistemas activan al factor X y este a la protrombina para formar trombina. El tiempo parcial de tromboplastina (PTT) determina la función del sistema intrínseco, el tiempo de protrombina de una etapa valora el extrínseco.

Los trastornos de este sistema pueden ser tratados con fármacos que estimulen o que impidan el proceso de la coagulación sanguínea.

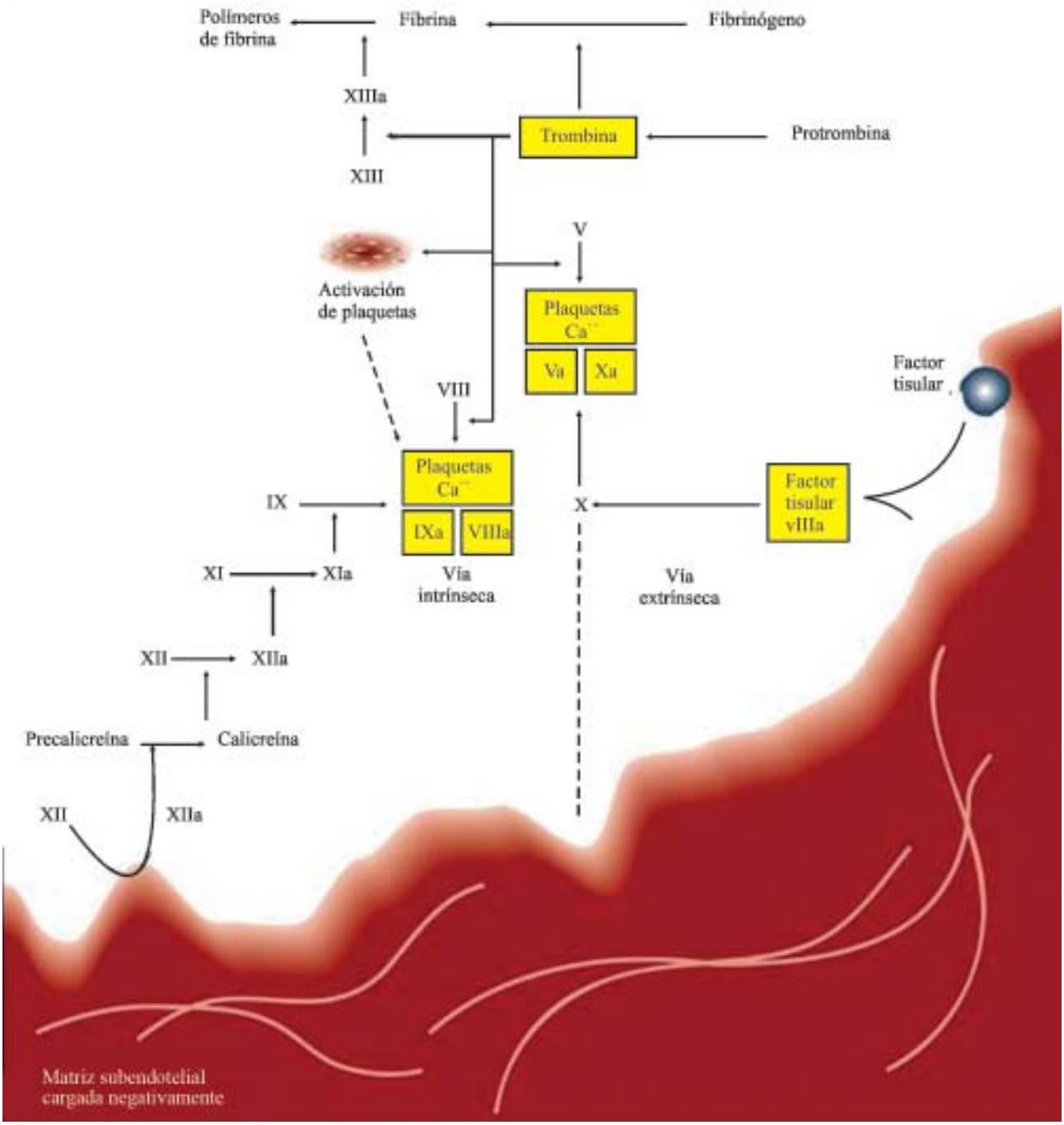


Fig. 11.6. La vía intrínseca y extrínseca de la coagulación permiten la formación de factor X activado, el cual a su vez interviene en la transformación de fibrinógeno en polímeros estables de fibrina.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

Fármacos anticoagulantes

Este grupo de medicamentos inhibe la fase plasmática de la coagulación.

Se pueden clasificar como:

1. Fármacos que impiden la síntesis hepática de los factores de la coagulación:
   a) Anticoagulantes orales o antagonistas de la vitamina K.
2. Fármacos que producen inactivación de los factores ya formados:
   a) Heparinas.
   b) Compuestos heparinoideos.

Una clasificación más específica de estos se presenta en la tabla 11.3.

Tabla 11.3. Principales medicamentos con acción anticoagulante

Agentes anticoagulantes		
Heparinas	*N*o fraccionada	
	De bajo peso molecular	Enoxaparina
		Tedelparina
		Nadroparina
		Dalteparina
		Logiparina
Glicosaminoglicanos o compuestos heparinoideos	Heparán sulfato	
	Condroitín sulfato	
	Dermatán sulfato	
Antagonistas de la vitamina K	Dicumarínicos	Warfarina
		Dicumarol
		Biscoumacetato de etilo
		Acenocumarol
	Indandionas	Fenindiona
		Difenadiona
		Anisindiona
Hirudina		

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) fue identificada por McLean en 1916, cuando era estudiante de 2do. año de medicina, al trabajar casualmente con extractos de tromboplastina hística observó que esta tenía acción anticoagulante. En la década del 20 del siglo XX, se obtuvo heparina con suficiente pureza como para ser utilizada en la clínica.

Está compuesta por cadenas sulfatadas con una gran heterogeneidad estructural y una gran dispersión del peso molecular que varía entre 3 000 y 30 000 dalton con una media de 12 000 a 15 000 dalton, posee 2 a 3 radicales sulfatados por unidad disacárida que le confiere una carga negativa neta de -2 a -4.

La mayoría de las preparaciones comerciales se obtienen de mucosa intestinal del cerdo y de pulmón de buey, donde no existen diferencias significativas entre ellas.

Mecanismo de acción. La heparina es un anticoagulante de acción rápida, que su efecto lo ejerce acelerando la acción de la antitrombina III (ATIII) una 2 globulina, anticoagulante natural que además tiene la capacidad de neutralizar los factores de la coagulación activados que tienen un residuo de serina reactivo, como la trombina (factor IIa) y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa y la calicreína. Esta inactivación se realiza fisiológicamente con lentitud, pero su velocidad puede acelerarse hasta mil veces más cuando la heparina se une a la antitrombina III y se producen en estos últimos cambios conformacionales que aumentan su afinidad por los factores de la coagulación (Fig. 11.7). Luego la heparina es liberada intacta para su fijación a más antitrombina. La actividad anticoagulante de la heparina reside en una particular secuencia pentasacárida que se encuentra irregularmente distribuida a lo largo de las cadenas de heparina.

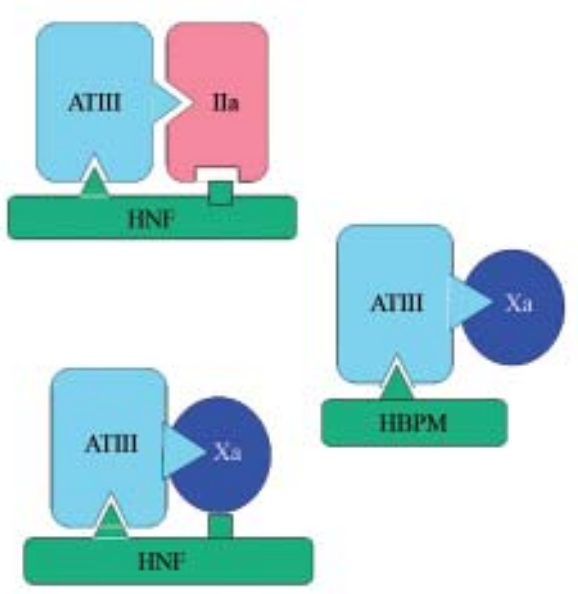


Fig. 11.7. La heparina no fraccionada mediante su unión a la antitrombina III impide la acción del factor Xa y IIa, además de unirse directamente con el factor IIa. Las heparinas de bajo peso molecular potencian la acción de la antitrombina III contra el factor Xa, pero son incapaces de unirse al IIa, en dicha interacción resulta clave la presencia de un pentasacárido de alta afinidad.

Tomado de: Florez. J. Farmacología humana. 3ra Edición. 1998 Masson, S.A. Barcelona. España. Pág. 780-810. Disponible en http://www.masson.es

La heparina puede interactuar directamente con la trombina ejerciendo un efecto inhibitorio sobre esta, pero para ello es necesario que la heparina se asocie no solo a la antitrombina III, sino también a la propia trombina formando un complejo ternario. Para que se pueda formar este complejo las cadenas de heparina han de tener una longitud al menos de 18 unidades de sacáridos (incluyendo lógicamente el pentasacárido esencial para su unión a la antitrombina III.

La heparina además tiene otras acciones pues produce liberación de una lipoproteína lipasa hepática aclarando el plasma hiperlipémico. A dosis elevadas facilita la acción de un segundo inhibidor de la trombina denominado cofactor II de la heparina, la inhibición de la trombina tan específica repercute secundariamente en una menor activación de los factores V y VII, teniendo también acción antiagregante plaquetaria, lo que prolonga el tiempo de sangramiento.

Actualmente se ha encontrado un papel protagónico de diferentes exositios en la regulación *in vivo* del factor VII y de trombina, así como de otras enzimas, esto abre renovadas esperanzas para el diseño de anticoagulantes más potentes y seguros por su mecanismo de acción más específico.

Farmacocinética. La heparina no es efectiva por v.o., y su administración por vía i.m. no es aconsejable por la formación de hematomas, por tanto, esta se administra por vía i.v. y s.c.

La heparina no fraccionada se une a proteínas plasmáticas, y a las células endoteliales. La fuerte afinidad de la heparina por estas células es directamente proporcional a su tamaño y su riqueza en radicales sulfato. Por esta razón su biodisponibilidad es menor a bajas concentraciones y por ello existe una variabilidad de respuesta anticoagulante cuando se administra en dosis fijas. Es metabolizada en el hígado y en el sistema reticuloendotelial y es parcialmente eliminado por la orina. El $t_{½}$ es de aproximadamente 1,5 h, pero este se incrementa cuando se aumenta la dosis (Tabla 11.4).

La heparina tiene 2 mecanismos de eliminación, a dosis bajas un mecanismo saturable con cinética de orden cero, en el que intervienen la fijación e internalización endoteliales. En dosis altas hay un segundo componente no saturable con cinética de orden 1, en el que intervienen mecanismos de eliminación renal y en menor grado hepático.

Por tanto, la relación dosis efecto no es lineal, ya que la actividad anticoagulante aumenta en forma desproporcionada a medida que aumenta la dosis. El $t_{½}$ es dosis dependiente y tiempo dependiente, aumentando a medida que aumenta la dosis o la frecuencia de administración pues disminuye su eliminación, este oscila entre 30 min y 2 h según vía de administración y dosis administrada.

Los pacientes con tromboembolismo pulmonar tienen un aclaramiento mayor de la heparina y un $t_{½}$ de eliminación más corto que aquellos con trombosis venosas, esto puede deberse a la continua formación de trombina sobre la superficie del émbolo, lo que produce aumento del aclaramiento de heparina.

Efectos indeseables. Hemorragia. El más común es la hemorragia, existiendo pacientes que presentan mayor riesgo de sangramiento, como son los pacientes ancianos, pacientes con enfermedad renal coexistente, alcohólicos y pacientes con disfunción plaquetaria (trombocitopenia o tratamiento con aspirina). Este es inusual en las primeras 24 a 48 h de tratamiento, pero lo presentan entre 8 y 10 % de los pacientes que reciben tratamiento con este fármaco. En ocasiones el sangramiento puede detenerse con la retirada del medicamento, pero a veces esta medida no es suficiente, por lo que se administra sulfato de protamina, antagonista químico de la heparina por presentar carga positiva, posee débil efecto anticoagulante cuando se administra sola pero en contacto con la heparina forma una sal que neutraliza el efecto anticoagulante de ambas, produce separación del complejo heparina-ATIII. La dosis apropiada de sulfato de protamina depende de la dosis de heparina, si se administra de inmediato después de la heparina i.v. se administra 1 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina. La protamina puede provocar episodios de hipotensión severa, bradicardia, hipertensión pulmonar y disnea, relacionada con una infusión demasiado rápida. Se presenta en ámpulas de 50 mg/5mL.

Tabla 11.4. Principales características farmacocinéticas de la heparina no fraccionada

Vía de administración	Biodisponibilidad (%)	Inicio de acción	Tiempo de vida media
Intravenosa	< 30-40	Inmediato	30 min a 2 h (por extensa unión al endotelio vascular)
Subcutánea	22-40	20 a 30 min	4-6 h (por atrapamiento en el TCS de las moléculas de mayor tamaño)

Trombocitopenia. La heparina causa trombocitopenia moderada o tipo I en 5 % de los casos, suele presentarse a los pocos días de iniciado el tratamiento. Esta desaparece al suspender el medicamento, es producida con más frecuencia por la heparina de origen bovino y puede lograrse la mejoría con solo cambiar la heparina bovina por porcina. La tipo II o severa es de naturaleza inmune y suele presentarse entre los 6 y 12 días de iniciado el tratamiento con heparina. Está relacionada con trombosis venosa o arterial aguda. La trombocitopenia se debe al consumo de plaquetas dentro del trombo. Este efecto paradójico puede atribuirse erróneamente al cuadro por el cual se está administrando la heparina, pero por suerte es poco frecuente, aunque es serio.

Otros efectos indeseables. Osteoporosis, hipoaldosteronismo, necrosis cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, alopecia reversible y transitoria.

Interacciones medicamentosas. Aumentan el efecto de la heparina: antiagregantes plaquetarios: ASA y ticlopidina; fibrinolíticos y anticoagulantes orales: warfarina y acenocumarol.

Durante el tratamiento con heparina debe evitarse la administración de medicamentos por vía i.m. porque puede producirse rotura de pequeños vasos.

Usos. La heparina se emplea en enfermedad tromboembólica venosa (TVP) de extremidades con tromboembolismo pulmonar, puede administrarse un anticoagulante oral junto con la heparina; en la enfermedad tromboembólica arterial: tratamiento de la angina inestable e infarto agudo del miocardio, así como en el accidente cerebrovascular en evolución; en el tratamiento de embolizaciones asociadas con fibrilación auricular y/o por reemplazo de una válvula cardíaca; en el diagnóstico y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada y en la circulación extracorpórea (hemodiálisis y cirugía cardíaca).

Contraindicaciones. Dentro de las contraindicaciones absolutas están las diátesis hemorrágicas, HTA diastólica por encima de 120 mm Hg, posoperatorio del SNC, sospecha de hemorragia activa, y aneurisma disecante. Las relativas son las hemorragias gastrointestinales, enfermedad hepática, enfermedad bacteriana subaguda, aneurismas torácicos o abdominales, pericarditis como complicación del infarto agudo del miocardio. Antes de cirugía de pulmón, próstata, médula espinal o cerebro y en la arteriopatía diabética.

La *presentación, dosis y vías de administración* se presentan en la tabla 11.5.

Heparinas de bajo peso molecular

Estos preparados proceden de la fragmentación de la heparina convencional por distintos métodos (el más común es la despolimerización por ácido nitroso) lo que hace que entre ellas existan diferencias en cuanto a peso molecular, su estructura y algunas propiedades farmacológicas, contando solo con un pentasacárido de 1 700 dalton en su estructura el que es esencial para su efecto anticoagulante. Algunas de ellas se mostraron en la tabla 11.3.

Tabla 11.5. Forma de presentación, dosis y vías de administración de la heparina no fraccionada

Tipo de heparina	Presentación	Dosis	Vía de administración
Sal sódica	1; 2,5 y 5 % viales con 5 mL a 1 %	Adultos: 5 000 U seguidos de 5 000-10 000 U/ 4-6 h intravenosa	Intravenosa
		CID Adultos: 50-100 UI /kg Niños: 25-50 U/kg/ 4 h i.v.	Intravenosa
		En infusión i.v. en adultos- 5 000 U y luego 30 000 UI al día a velocidad de 0,5 U/kg/min en dextrosa a 5 %	Intravenosa
		Profilaxis de trombosis venosa en adultos: 5 000 U s.c./2 h antes de la intervención quirúrgica y luego cada 8-12 h	Subcutánea
Sal cálcica	Jeringa prellenadas de 0,2 mL con 5 000 U	Usos terapéuticos y dosis iguales a la heparina sódica	Intravenosa
	Jeringa prellenadas de 0,3 mL con 7 500 U		Subcutánea
Gel	Tubo con 60 mg de gel (1 000 U)		Tópica

Mecanismo de acción. Tienen una actividad selectiva sobre el factor Xa al unirse a la antitrombina III por la presencia del pentasacárido de alta afinidad, pero a diferencia de la heparina no fraccionada, no potencian la interacción entre antitrombina III y trombina, pues no son capaces de unirse a la trombina directamente por no tener la longitud de cadena necesaria para ello (Fig. 11.7). Esto les permite conservar un efecto antitrombótico adecuado, con mínima incidencia de complicaciones hemorrágicas. Además, son utilizadas por vía s.c. y no requieren supervisión con pruebas de laboratorio, lo cual facilita en gran medida su uso clínico. Las HBPM producen además un estímulo de la fibrinólisis.

Farmacocinética. La biodisponibilidad y el $t_{½}$ son superiores a los de la heparina no fraccionada y persiste su actividad incluso 24 h. Ello conlleva una administración más cómoda para el paciente, ya que con una sola inyección s.c. al día es suficiente. La concentración plasmática más alta se alcanza a las 4 h su $t_{½}$ es de 2 h. se une a proteínas plasmáticas pero desaparece rápidamente del plasma por su alta tasa de eliminación renal y rápida unión a las células endoteliales. No pasa la barrera placentaria ni la leche materna, por lo que se puede administrar en embarazadas.

Efectos indeseables. Las HBPM tienen menor riesgo de sangramiento por su poco efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina. El sulfato de protamina no es muy efectivo para los sangramientos por heparina de bajo peso molecular. La incidencia de trombopenia es más baja que con HNF.

Usos. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en pacientes quirúrgicos, tanto en cirugía abdominal mayor como en cirugía urológica o ginecológica, así como en cirugía ortopédica y en la trombosis venosa establecida, hemodiálisis y CID. Son menos efectivas en las trombosis arteriales, pues estas dependen más del factor IIa sobre el cual la heparina de bajo peso molecular no actúan.

Vías de administración. Vía s.c. y v.o. En forma de lipoheparinas y liposomas multilaminares.

Presentación. Se presentan en jeringuillas prellenadas: enoxaparina sódica, 20 mg (2 000 U) y 40 mg (4 000 U), fragmin, 2 500 U/0,2 mL y 5 000 U/0,2 mL y nadroparina cálcica, 0,3 mL (2 850 U), 0,4 mL (3 800 U) y 0,6 mL (5 700 U).

Dosis. Por existir varios preparados de heparina de bajo peso molecular que requieren dosis diferentes, se aconseja una dosis entre 2 000 y 3 000 U antifactor Xa al día en situaciones de bajo riesgo trombótico y una dosis entre 4 000 a 5 000 U antifactor Xa al día en pacientes con mayor compromiso.

En la tabla 11.6 se muestran indicaciones y dosis de algunas heparinas de bajo peso molecular.

Tabla 11.6. Indicaciones y dosis de algunas heparinas de bajo peso molecular

Indicaciones de la heparina de bajo peso molecular	
Enoxaparina	Profilaxis en reemplazo de cadera y rodillas y en intervenciones de cirugía general (30 mg/12 h o 40 mg diarios por 7 a 10 días) Tratamiento para la angina inestable e infarto no Q (1 mg/kg/12 h por 2 a 8 días) Tratamiento de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar (1 mg/kg/12 h hasta inicio de warfarina)
Ardeparina	Profilaxis en reemplazo rodilla (50 U/kg/12 h por 7 a 10 días)
Dalteparina	Profilaxis en intervenciones de cirugía general (2 500 o 5 000 U/24 h/ 7 a 10 días)

Tomado de: http://www.iladiba.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm

Compuestos heparinoideos

Dermatan sulfato es un glicosaminoglicano que inhibe selectivamente a la trombina. Su eficacia y seguridad es comparable a la heparina de bajo peso molecular.

Hirudina. Este fármaco y otros que se consideran anticoagulantes independientes de la antitrombina III se han sintetizado por tecnología recombinante y son capaces de bloquear selectivamente a la trombina. Su aplicación en la clínica es limitada en espera de resultados de los ensayos clínicos que se desarrollan.

Anticoagulantes orales

Desde 1920 se conocía que una variedad de trébol producía una enfermedades hemorrágica, pero es en 1933 que el doctor Paul Karl Link aisló, identificó y extrajo el agente que había producido hemorragia en un ternero que había ingerido trébol dulce fermentado, al cual denominó dicumarol. En 1942 el doctor Shepard Shapiro confirmó que la vitamina K era la que contrarrestaba el efecto anticoagulante de la dicumarina. Se han sintetizado muchos análogos que actúan como anticoagulantes orales o antagonistas de la vitamina K (Tabla 11.3) pero el más conocido y utilizado es la warfarina.

Composición química. Son análogos estructurales de la vitamina K. Son derivados de la 4-hidroxicumarina, en la clínica se utiliza una mezcla racémica de ellos, con un isómero S y uno R. Sus diferencias radican en las propiedades farmacocinéticas de los diferentes compuestos.

Mecanismo de acción. Ejercen su efecto farmacológico al interferir en la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado, estos factores son II, VII, IX y X también conocidos como factores del complejo protrombínico. Los anticoagulantes orales realizan este efecto al inhibir a la enzima vitamina K reductasa que es responsable de la reducción de la vitamina K. Esta vitamina es necesaria para la conversión de proteínas precursoras en los factores de la coagulación inactivos, produciendo esta activación por carboxilación de residuos de ácido glutámico (glu) de los precursores a ácido gamma carboxiglutámico (gla), el cual permite la unión del calcio a los factores de la coagulación para su posterior activación. Durante la carboxilación de las proteínas precursoras la vitamina K es convertida en epóxido de vitamina K, es reducida a quinona y luego a hidroquinona. Esta reacción es bloqueada por la warfarina al inhibir competitivamente a la enzima vitamina K reductasa (Fig. 11.8).

El efecto anticoagulante demora varios días en aparecer (2 a 3 días) debido al tiempo que se necesita para la degradación de los factores ya carboxilados. La pérdida de la acción depende del $t_{½}$ de eliminación de los factores relevantes. El factor VII tiene un $t_{½}$ de 6 h y es afectado primero, luego el IX, X y II con vidas medias de 24, 40 y 60 h respectivamente.

Farmacocinética. La warfarina, se absorbe rápida y completamente por v.o. y alcanza el nivel plasmático más alto entre 60 y 102 min, pero por su mecanismo de acción, este no coincide con el pico de efecto farmacológico. Se une en 99,5 % a proteínas plasmáticas (albúmina), por lo que su t $t_{½}$ es prolongado (42 h). Se metaboliza en el hígado por el sistema P450 y el isómero S es 5 veces más potente que el isómero R. El $t_{½}$ del isómero R es de 45 h y del isómero S de 33 h.

El conocimiento de estos 2 isómeros es importante, ya que algunos medicamentos pueden interactuar con la warfarina estereoespecíficamente. Por ejemplo, el metronidazol inhibe el metabolismo del isómero S pero no tiene efecto sobre el isómero R. La warfarina atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

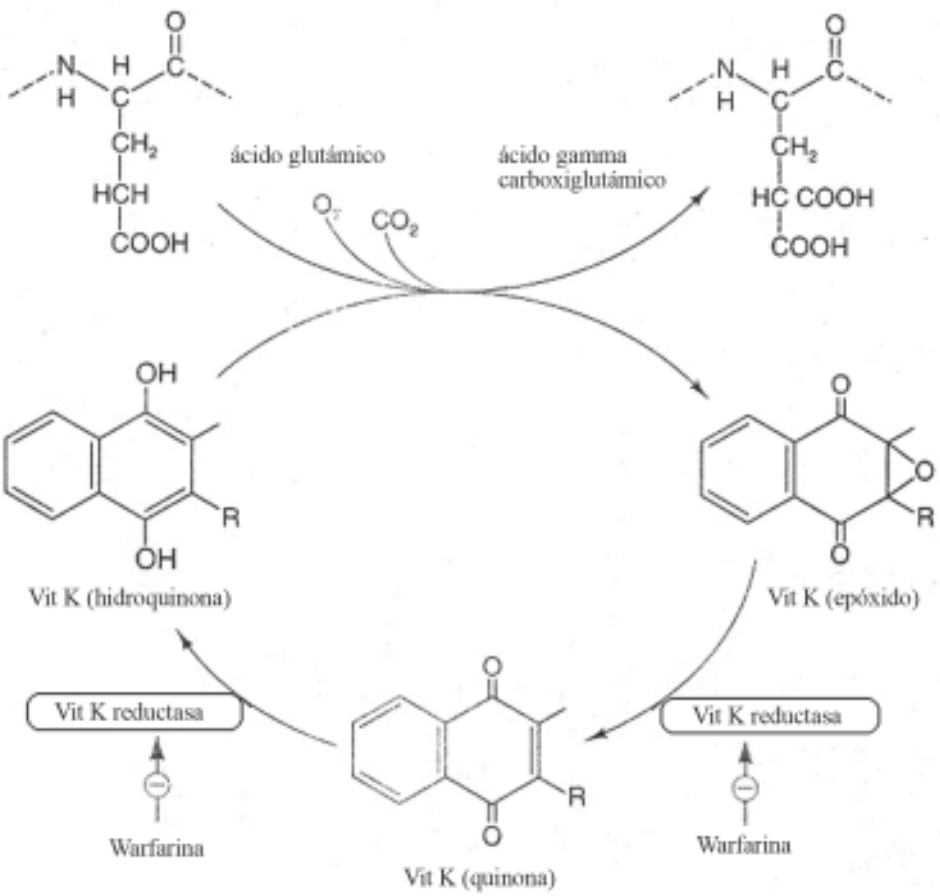


Fig. 11.8. Probable mecanismo de acción de la vitamina K y el sitio de acción de los anticoagulantes orales, después que es sintetizada la cadena peptídica de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, la vitamina K reducida (la hidroquinona) actúa como un cofactor en la conversión del ácido glutámico (glu) en gamma carboxiglutámico (gla). Durante esta reacción la forma reducida de la vitamina K es convertida en el epóxido, el cual es reducido a quinona y luego se convierte en hidroquinona.
Tomado de: *Pharmacology* 4th Ed. (Rang HP, Dale MM, Ritter JM eds Churchill Livingstone, Edimburgh. 1999.

Efectos indeseables. El más serio es la hemorragia sobre todo gingivorragias, hematuria, sangramiento digestivo, nasal, genitourinario y de la piel. El sangramiento puede necesitar además de suprimir el medicamento, la administración de vitamina K1 (fitomenadiona). Y según la gravedad puede ser necesario transfusión sanguínea o plasma fresco congelado.

Con menos frecuencia pueden observarse reacciones cutáneas como urticaria, dermatitis y necrosis de la piel en glúteos, muslos y mamas, que ocurre en los 10 primeros días de tratamiento, por lo general resuelve si se suspende el tratamiento, pero en ocasiones requiere intervención quirúrgica. Es teratogénica, pues atraviesa la barrera placentaria y puede producir condromalacia en el feto. Si se administra cerca del parto puede provocar hemorragia intracraneal en el niño durante el parto, por la inadecuada síntesis de vitamina K en su intestino.

Interacciones medicamentosas. Diversos medicamentos pueden interactuar con los anticoagulantes orales, por afectar su farmacocinética o la de la vitamina K, además es esencial la estabilidad de la flora intestinal pues parte de la vitamina K se produce en ella, luego su destrucción por tratamiento antibiótico puede disminuir la llegada de vitamina K al hígado y producirse una sobredosificación. En la tabla 11.7 se muestran algunos medicamentos que pueden interactuar con la warfarina.

Tabla 11.7. Principales interacciones medicamentosas de los anticoagulantes orales y mecanismos de producción

Incrementan el efecto de los anticoagulantes orales	Inhiben las enzimas microsomales hepáticas	Cimetidina Flutamide Tamoxifeno Fenotiacinas Cloranfenicol Alcohol (uso crónico) Antidepresivos tricíclicos Eritromicina Metronidazol
	Disminuyen la biodisponibilidad de vitamina K	Glucocorticoides Antimicrobianos de amplio espectro Aceite mineral y otros laxantes Ciprofloxacina Norfloxacina
	Desplazan a los anticoagulantes orales de las proteínas plasmáticas	Fibratos Sulfametoxazol Fenilbutazona
	Otros	Disulfiram (evita activación de los factores de la coagulación) Hormonas tiroideas (aumenta catabolismo de los factores de la coagulación y aumenta la afinidad por su receptor) Ciprofloxacina y orfloxacina
Disminuyen el efecto de los anticoagulantes orales	Estimulan las enzimas microsomales hepáticas y aumentan el metabolismo	Fenobarbital Difenilhidantoína Carbamazepina Rifampicina Antipirina Hidrato de cloral Meprobamato
	Disminuyen la absorción	Griseofulvina Colestiramina Sucralfato
	Estimulan la síntesis de los factores de la coagulación	Vitamina K Estrógenos

Usos. Los anticoagulantes orales son empleados en diversos procesos como la trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y en otras alteraciones cardiológicas que se muestran en la tabla 11.8.

Contraindicaciones. Hepatopatía crónica severa, antecedentes de diátesis hemorrágica, úlcera péptica activa, factor psicológico o social que no garantice una monitorización correcta, hipertensión no controlada, insuficiencia renal crónica grave, hemorragia cerebral reciente, malformación vascular cerebral y embarazo.

Presentación y dosis. Warfarina, tabletas de 5 mg. Dosis. Dosis de inducción. De 10 a 15 mg al día durante 3 días, luego ajustar la dosis según el tiempo de protrombina el que debe mantenerse entre 2 y 2,5 veces el patrón. En la mayoría de los pacientes se inicia tratamiento con anticoagulantes orales cuando aún están siendo tratados con heparina, hasta que se alcanza una dosis oral estable, esto no incrementa el riesgo de sangramiento. Dosis de mantenimiento de la warfarina. De 3 a 10 mg/día.

Agentes procoagulantes, hemostáticos o coagulantes

Son los que estimulan el proceso hemostático o favorecen la coagulación sanguínea, se emplean en problemas hemorrágicos (Tabla 11.9).

Los agentes empleados por su acción vascular se usan en aplicación local con el objetivo de ejercer un efecto de taponamiento hemostático físico (constituyen una sustancia extraña a la que pueden adherirse las plaquetas) y estimular la coagulación a nivel local.

Tabla 11.8. Principales usos clínicos de la warfarina

Tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar	
Prevención de cardioembolismo	Fibrilación auricular (en pacientes de alto riesgo mayores de 60 años, con diabetes, hipertensión arterial, evento cerebrovascular previo o aumento importante de la aurícula)
	Infarto agudo de miocardio (isquemia extensa de cara anterior, presencia de trombos intracavitarios o fracción de eyección baja)
	Valvulopatía
	Reemplazo valvular
Síndromes de hipercoagulabilidad	

Tabla 11.9. Clasificación de los fármacos con acción coagulante tanto local como sistémica

Agentes coagulantes		
Agentes usados por su acción vascular		
Fármacos que actúan por taponamiento hemostático	Celulosa oxidada	
	Esponjas de gelatina o fibrina	
	Tiras de fibrina humana disecada	
	Trombina de plasma bovino	
Fármacos que actúan produciendo vasoconstricción	Adrenalina	
	Serotonina	
Fármacos de acción específica (protectores capilares)	Etamsilato	
	Dobesilato	
Agentes usados por su acción plaquetaria	Transfusiones de sangre fresca o de concentrado de plaquetas	
	Desmopresina	
Agentes usados por su acción sobre la coagulación	Factores de la coagulación	Factor VIII
		Globulina antihemofílica humana
	Vitamina K	Fitonadiona
		Menaquinona
		Menadiona

Estos productos solo se deben usar en casos de heridas muy bien delimitadas y que afecten pocos vasos generalmente subepidérmicos.

Los fármacos que actúan produciendo vasoconstricción (adrenalina y serotonina), se utilizan en casos de hemorragias en sábana y hemorragias subepidérmicas localizadas, con la administración de varias dosis alrededor de la hemorragia, no se utlizan por vía sistémica, por los efectos adversos y su efecto es fugaz. Los de acción inespecífica tienen un uso clínico discutido, por no tener indicación precisa.

Dentro de los agentes usados por su acción plaquetaria está la desmopresina que produce aumento de la liberación del factor VIII y del factor de von Willebrand (FvW) endógeno de sus lugares de almacenamiento que actúa sobre la interacción plaqueta-subendotelio y activa la adhesividad trombocitaria. Produce como efectos indeseables vasodilatación con rubor facial, cefalea, taquicardia y retención hídrica, infarto agudo del miocardio en ancianos y no se aconseja su uso en pacientes con aterosclerosis.

Se administra una dosis de 0,1 a 0,3 g /kg de peso, por vía i.v., durante 30 min, acortando el tiempo de sangramiento en la primera hora de administrada.

Uno de los fármacos más utilizados por su acción sobre la coagulación es la vitamina K.

Vitamina K

La vitamina K es un cofactor esencial para la síntesis hepática de la protrombina y otros factores de la coagulación. Es una sustancia liposoluble que se encuentra en vegetales de hojas verdes. Los requerimientos dietéticos son bajos, pues esta vitamina es sintetizada adicionalmente por las bacterias del intestino humano. Existen 3 tipos:

1. Fitoquinona o fitonadiona (K1).
2. Menaquinona (K2).
3. Menadiona (K3).

La K1 está presente en las verduras (acelga, espinacas y alcachofas), en el hígado y en aceites vegetales. La K2 es sintetizada por la flora intestinal (bacterias grampositivas intestinales) y la K3 es un compuesto sintético.

Mecanismo de acción. Actúa como constituyente de un sistema enzimático, participa en la formación intrahepática de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, favorece la carboxilación de los residuos de ácido glutámico y pasan a gamma carboxiglutámico el que permite la unión del calcio a los factores de la coagulación para su activación.

Farmacocinética. Se puede administrar en forma de un preparado sintético liposoluble por v.o. o vía parenteral. Su absorción oral es lenta y errática pero a pesar de eso cuando la deficiencia no es muy severa, una dosis de 10 a 20 mg/día puede corregirla y normalizar el tiempo de protrombina. En casos más severos como en el preoperatorio, en presencia de sangramiento o prolongación marcada del tiempo de protrombina se utiliza la vía s.c. o i.v., y puede normalizar los niveles en 6 a 12 h. La vía i.m. no se recomienda pues puede provocar hemorragias en el sitio de inyección. La vitamina K3 es un derivado hidrosoluble que puede administrarse por v.o. o vía parenteral y es transformado a la forma activa vitamina K1, no es útil para el sangramiento por anticoagulantes orales.

Efectos indeseables. La vía i.v. es poco tóxica, pero si se administra de forma rápida puede provocar enrojecimiento y sensación de opresión en el pecho incluso la muerte. La menadiona en dosis de 10 mg por vía parenteral puede producir hemólisis, hiperbilirrubinemia y kerníctero en recién nacidos prematuros.

Usos. Hemorragia o peligro de hemorragia en recién nacidos, sobredosificación de anticoagulantes orales e hipovitaminosis K de origen diverso.

Presentación y dosis. Fitomenadiona, tabletas de 5 mg, ámpulas de 10 y 50 mg/mL, solución y gotas a 2 %. Menadiona, como componente de preparados polivitamínicos, antihemorrágicos y antibióticos. Dosis. Sobredosis de anticoagulantes de 2,5 a 10 mg por vía i.v. diluidos en dextrosa a 5 % o en solución salina a velocidad de 1 mg/min. Recién nacidos, de 0,5 a 1 mg i.m. o s.c. inmediatamente después del nacimiento o de 10 a 20 gotas por v.o.

Fármacos que afectan el sistema fibrinolítico

El proceso de coagulación tiene la finalidad de restaurar la integridad vascular mediante la formación del coágulo sanguíneo, pero esta no es una estructura permanente, pues una vez reparadas las lesiones que le dieron origen el mismo es disuelto. La fibrinólisis se inicia casi simultánea al proceso de la coagulación al cual modula y tiene como objetivo la destrucción del coágulo sanguíneo.

Este proceso se inicia con la conversión de plasminógeno (proteína inactiva presente en el plasma) en plasmina (proteína con actividad enzimática) que degrada la fibrina en productos de degradación solubles (Fig. 11.9).

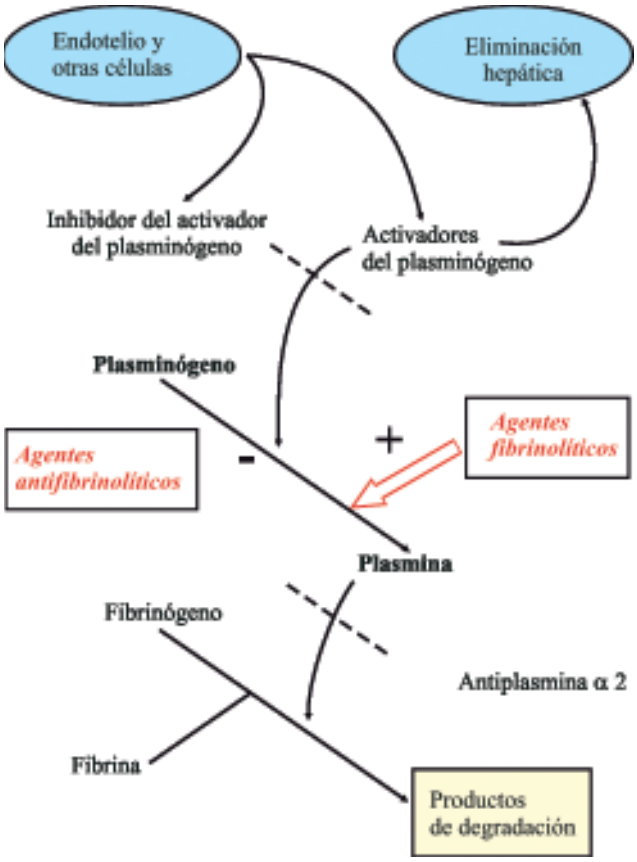


Fig. 11.9. Sistema fibrinolítico. El plasminógeno se transforma en plasmina que degrada al coagulo de fibrina. A su vez existen reguladores de este sistema que lo estimulan o inhiben. Los fármacos fibrinolíticos y antifibrinolíticos actúan en el paso de plasminógeno a plasmina.

Este sistema fibrinolítico es activado por una vía extrínseca y una vía intrínseca. La vía extrínseca, está mediada por los principales activadores presentes en el plasma, el activador hístico del plasminógeno (tPA) y el activador tipo uroquinasa del plasminógeno, mientras que en la vía intrínseca, en presencia de material fibrilar subendotelial o sustancias con carga negativa, la calicreína transforma la prouroquinasa en uroquinasa.

También se ha demostrado la presencia de receptores en la superficie celular, que pueden regular la actividad fibrinolítica, ya sea como activador que potencia la acción del plasminógeno o como receptor de eliminación, que retiran a la plasmina y a los activadores del plasminógeno del torrente sanguíneo.

El plasma contiene inhibidores del activador del plasminógeno (IAP) e inhibidores de la plasmina que enlentecen las reacciones fibrinolíticas. El IAP más importante es el IAP-1, que se libera desde el endotelio vascular y las plaquetas activadas. El inhibidor principal de la plasmina es la antiplasmina α_2, una sustancia que puede inactivar muy rápido la plasmina libre que escapa de un coágulo de fibrina.

Los agentes fibrinolíticos se clasifican en 3 generaciones (Tabla 11.10).

Tabla 11.10. Clasificación de los fármacos fibrinolíticos

Agentes fibrinolíticos	
De primera generación	Estreptoquinasa
	Uroquinasa
	Plasmina
	Estafiloquinasa
De segunda generación	Activador tisular del plasminógeno (t-PA)
	Prouroquinasa
	Complejo activador estreptoquinasa-plasminógeno APSAC (anistreplasa)
De tercera generación	rt-PA y scuPA (activador del plasminógeno urinario recombinante)
	Estafiloquinasa recombinante
	Anticuerpos monoclonales contra fibrina
	Activador del plasminógeno de murciélago

Estreptoquinasa

Este fue el primer fibrinolítico utilizado en la clínica, se obtiene del estreptococo beta hemolítico C, y actúa de forma indirecta al formar un complejo con el plasminógeno, lo que aumenta considerablemente el paso de plasminógeno a plasmina.

Es una sustancia fuertemente antigénica, por provenir del estreptococo, muchas personas tienen anticuerpos específicos circulantes frente a la estreptoquinasa, por lo que se utilizan dosis elevadas de esta. La acción de la estreptoquinasa no es específica sobre la fibrina del trombo, por lo que produce un estado de fibrinólisis sistémica. Causa trastornos de la coagulación por alrededor de 24 h después de su administración, pero no origina muchos riesgos de sangramiento por la brevedad de su acción.

Tiene un $t_{½}$ de 20 min y se administra por vía i.v. en dosis de 1,5 millones de U durante 60 min en el tratamiento del infarto agudo del miocardio.

Desde 1989 se comenzó a producir una estreptoquinasa recombinante por técnicas biotecnológicas en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) la cual posee 99,9 % de pureza.

Los motivos para obtener esta proteína por vía recombinante, fueron los bajos rendimientos que se obtienen en la producción de la estreptoquinasa normal y la patogenicidad del microorganismo productor. Los estudios realizados demuestran que la estreptoquinasa recombinante tiene similares efectos sobre la hemostasia y los resultados clínicos en pacientes con infarto agudo del miocardio, así como reacciones

adversas comunes a las de la estreptoquinasa normal, puede ser menos inmunogénica, lo que deberán corroborarse en estudios posteriores

Efectos indeseables. Reacciones alérgicas moderadas debido a la producción de anticuerpos neutralizantes que pueden ser detectados desde los 5 días hasta los 4 años después del tratamiento, por lo que no se recomienda su repetición durante este tiempo por el riesgo de crear estados alérgicos y reducirse su eficacia. También produce hipotensión arterial que puede ser reversible con la interrupción del tratamiento y continuándolo más lentamente, no obstante, en ocasiones puede requerir el uso de vasopresores.

Anistreplasa

Está compuesta por la combinación de lisplasminógeno obtenido de plasma humano y estreptoquinasa acetilada, su t ½ es mayor que la estreptoquinasa sola (70 a 120 min). Presenta los mismos problemas de antigenicidad e hipotensión que la estreptoquinasa.

Uroquinasa

Se obtiene de cultivo de células renales humanas, por tecnología recombinante y a partir de orina humana. No presenta la antigenicidad y la hipotensión de las anteriores por ser una sustancia presente en el organismo normalmente.

Activador hístico del plasminógeno (tPA) (alteplasa)

Es el principal activador fisiológico en la sangre circulante, pero es un pobre activador del plasminógeno en ausencia de fibrina. Es sintetizado y liberado por las células endoteliales En la actualidad se obtiene por tecnología recombinante. Actúa directamente transformando el plasminógeno en plasmina.El $t_{½}$ es de 5 min.

Toxicidades de la terapia trombolítica. Hemorragias por 2 factores: la lisis de la fibrina en el trombo fisiológico en sitios de daño vascular y por el estado lítico sistémico como resultado de la formación sistémica de plasmina producen fibrinogenólisis y destrucción de otros factores de la coagulación (V y VIII).

La hemorragia cerebral es la más importante, aparece en 4 de cada 1 000 pacientes tratados y se observa con mayor frecuencia en mujeres de bajo peso, hipertensos, casos de accidentes cerebrovasculares previos y en los ancianos, el fibrinolítico que más lo produce es el tPA (alteplasa) y es menor el riesgo con estreptoquinasa y con anistreplasa.

La fibrinólisis rápida produce lesión por reperfusión rápida, lo que lleva a arritmias, fibrilación ventricular y bradicardia, esto se relaciona con una sobrecarga de calcio, y se produce una reoclusión, producto de una estenosis luminal residual, pues la persistencia del trombo residual constituye una superficie trombógena poderosa, o sea, la lisis con buenos resultados reexpone el sitio del trombo original, es decir la fisura de la placa, esto es fácilmente comprensible pero poco predecible.

Interacciones medicamentosas. Los bloqueadores beta adrenérgicos, la aspirina y los inhibidores de los receptores de glicoproteínas IIa/IIIb (abciximab) mejoran los resultados del tratamiento fibrinolítico. Estos 2 últimos administrados junto a los fibrinolíticos, aumentan la supervivencia de los pacientes y disminuyen el fenómeno de reoclusión, pues los agregados plaquetarios parecen participar en la reoclusión después de la trombólisis.

Contraindicaciones de la terapia trombolítica. Cirugía de menos de 10 días, incluye biopsia de órganos, puntura de vasos, traumas serios y resucitación cardiopulmonar; sangramiento gastrointestinal serio menos de 3 meses antes; HTA (presión arterial diastólica >110 mm Hg); sangramiento activo o desorden hemorrágico; AVE o proceso intracraneal activo; disección aórtica y pericarditis aguda.

Usos. Los medicamentos fibrinolíticos son utilizados fundamentalmente en el infarto agudo del miocardio, tromboembolismo pulmonar y las trombosis venosas profundas. La eficacia de la trombólisis está relacionada con el tiempo transcurrido, entre el comienzo del infarto miocárdico y el restablecimiento del flujo a través de la arteria coronaria ocluida, lo cual depende de la demora entre el comienzo de los síntomas y la aplicación del tratamiento.

Se han planteado otros usos como la isquemia arterial periférica y accidentes cerebrovasculares, pero esto requiere de ensayos clínicos apropiados. Además en hemorragias oculares donde se ha empleado la uroquinasa en dosis de 5 000 a 25 000 U en instilación directa y en oclusiones de *shunt* arteriovenoso 5 000 a 10 000 U disueltas en 1 mL de suero salino (Tabla 11.11).

Como la plasmina actúa sobre la fibrina de reciente formación antes de que el factor XIIIa la estabilice, estos medicamentos deben administrarse entre las 12 y 24 h siguientes a la formación del trombo para su efecto beneficioso.

No se han observado diferencias significativas en la respuesta terapéutica frente a los diferentes fibrinolíticos solo con el activador hístico del plasminógeno recombinante se produce una acción más rápida.

Tabla 11.11. Principales indicaciones y dosis de los fibrinolíticos más empleados

Indicaciones	Intervalo de validez	Fármaco	Pauta
Infarto agudo del miocardio	12 h	Estreptoquinasa	1 500 000 U/1h
		Anistreplasa	30 U/5 min
		rtPA	15 mg en bolo 0,75 mg/kg/30 min (máx. 50 mg) 0,50 mg/kg/60 min (máx 35 mg)
Tromboembolismo pulmonar	14 días	Estreptoquinasa	250 000 U como dosis inicial 100 000 U/hora durante 24 h
		Uroquinasa	4 400 U/kg como dosis inicial 4 400 U/kg/hora durante 12 h
		rtPA	100 mg/2 h en perfusión continua
Enfermedad tromboembólica venosa	7 días	Estreptoquinasa	250 000 U como dosis inicial 100 000 U/hora durante 48-72 h
		Uroquinasa	4 400 U/kg como dosis inicial 4 400 U/kg/hora durante 24-48 h

Fármacos antifibrinolíticos

En caso de presentarse un sangramiento por un efecto marcado de los agentes fibrinolíticos se utilizan los antifibrinolíticos:

1. Ácido epsilon aminocapróico (EACA).
2. Ácido tranexámico.

Su principal uso es como agente profiláctico en una dosis única después de un procedimiento dental y para uso sistémico se administra EACA por v.o. en dosis de 200 mg/kg (máximo 10 g) seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/kg cada 6 h (máximo 30 g en 24 h) por 5 o 7 días.

El ácido tranexámico se presenta en comprimidos de 500 mg. y ámpulas para vía i.v. 0,5 g/5 mL y se administra por v.o. a una dosis de 25 mg/kg cada 6 u 8 h por 5 o 7 días.

Son bien tolerados, solo se han reportado trastornos gastrointestinales.

Bibliografía

(2000): Manual de Merck CD.10aed., Edición del centenario.

"Nuevas perspectivas en terapia anticoagulante". Disponible en URL: http://www.iladibaupr.com/may00/htm/avhema.htm (accedido: 13/12/2001).

"Sangre. Anticoagulantes y trombolíticos". Base de datos 2001. Disponible en URL: http://www.medicentro.com.co/terapéutica-star/Sangre-anticoagulantes%20y%20Trombolíticos.htm (accedido: 15/11/2001).

Becker, R. (2001): "Hypercoagulability and anticoagulation" Chapter 70. Disponible en URL: http://www.merck.com (accedido: 12/10/2001).

Cue, M. (2001): "Agentes trombolíticos en el infarto agudo del miocardio". Disponible en URL: http://bvs.sld.cu/revistas/far/Vol29_2_95/far14295.htm (accedido: 12/10/2001)

El clopidogrel y la ticlopidina ¿Son mejores que la aspirina? Carta médica, Vol.37, No.8 mayo 2000. Disponible en URL: http://www.smu.org.uy/noticias /cm104/art13.htm (accedido: 14/10/2001).

Fernández, C.M., F. Ferrer, M.L. Lozano e I. Zuazo (1996): "Trombosis venosa". Rev. Medicine; 7(34):1507-11.

Florez, J. Farmacología humana. 3ra Edición. 1998 Masson, S.A. Barcelona. España. Pag. 780-810.

García, J.R. y T. Toledo (1996): "Fármacos fibrinolíticos". Rev. Medicine; 7(33): 1448-57.

Jean, K., N. Stephens y M. Stephens (1996): "Coagulation disorders". In Textbook of therapeutics. Drug and disease management. 6th. ed., pp. 245-284.

Martínez, F. (2001): "Fármacos fibrinolíticos". Rev. Medicine;8 (53): 2844-50.

O'Reilly, R. (1994): "Fármacos utilizados en los trastornos de la coagulación". En Bertran, G. Farmacología básica y clínica. Editorial El mundo moderno, 5ta ed., pp. 279-594.

Páramo, J.A., A. Aranguren, M.. Pérez-Salazar y B. Cuesta (2001): "Antiagregantes plaquetarios". Rev. Medicine Rev. Medicine;8 (53): 2823-2830.

Peter, M., H. Newman, H. y H. Chong (2000): "Heparin induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparine antibodies to platelets and the resultant platelet activation". Blood;96: 188-94. Disponible en URL: http://www.bloodjournal.org (accedido: 14/10/2001).

Rang, H.P., M.M., Dale y J.M. Ritter eds. (1999): "Haemostasis and thrombosis". In Pharmacology. Churchill Livinstone, Edimburgh, 4th. ed., pp. 310-327.

Rocha, E., J. Hermida, C. Panizo y J.A. Páramo (2001): "Tratamiento anticoagulante". Rev. Medicine;8(35):2835-43.

Silverstein, R.L. (1997): "Drugs affecting haemostasis". In Principles of Pharmacology. Basic concepts and clinical applications. Chapter 72 (CD-ROM).

Toledo, T. (1996): "Fármacos inhibidores de la función plaquetaria". Rev. Medicine;7(33):1458-66.

Vademecum Internacional. Edición 2001. MediMedia. SA. Disponible en URL: http://vademecum.medicom.es (accedido: 20/01/2002).

Capítulo 11

Trastornos de la coagulación

Lourdes Ramos Pérez

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares isquémicas constituyen la principal causa de muerte en naciones industrializadas y una de las más importantes en países en vías de desarrollo. Tales entidades son producidas por la ruptura de placas ateromatosas inestables en la circulación coronaria, cerebral o periférica que originan diversas complicaciones como angina inestable, infarto agudo de miocardio o eventos cerebrovasculares oclusivos, entre otros. De igual manera, entre los sobrevivientes las secuelas con frecuencia son devastadoras, ya que afectan su nivel de funcionamiento social, laboral y personal. Esto supone gastos directos enormes para los sistemas de salud, sumado a los costos indirectos representados por disminución de la productividad del sujeto y las personas que deben dedicarse a su cuidado.

Solo en EE.UU. 1,5 millones de personas sufre cada año un infarto agudo de miocardio (con una mortalidad superior a 30 %) y en el mismo período son registrados 400 000 casos de infarto cerebral, fallecen cada año alrededor de 50 000 a 60 000 pacientes por embolias pulmonares y se tratan muchos más casos, en Europa, las trombosis venosas profundas presentan una incidencia de 160 000 casos al año y los tromboembolismos pulmonares 60 000 casos al año.

En Cuba, la principal causa de mortalidad la ocupan las enfermedades cardiovasculares con 20 727 defunciones en el año 2001 para una tasa de 186,4 por cada 100 000 habitantes y las muertes de causa cerebrovascular ocupan la tercera causa de muerte con 8 067 defunciones para una tasa de 71,8 por cada 100 000 habitantes.

Los trastornos de la hemostasis pueden provocar trombosis y hemorragias, las que son resultado de una estimulación o un deterioro en la misma. Este capítulo se refiere a los fármacos utilizados para tratar las trombosis y detener las hemorragias, pero para comprender a cabalidad el mecanismo de acción de tales agentes, es necesario revisar primero los fenómenos hemostáticos normales.

Trombogénesis

La hemostasis puede ser considerada como el proceso por medio del cual se detiene la pérdida sanguínea, a partir de una estructura vascular lesionada. De todos los pasos implicados en la formación de coágulos la función de las plaquetas es esencial, al adherirse a las regiones subendoteliales de los vasos lesionados y formar un tapón hemostático primario.

Asimismo, las plaquetas estimulan localmente la activación de los factores de la coagulación y producen un coágulo de fibrina que refuerza el agregado plaquetario previamente formado. Por último, a medida que se produce curación de la herida original, tanto el tapón primario como el trombo de fibrina son degradados, se restaura la integridad y permeabilidad vasculares (Fig. 11.1).

De acuerdo con los conocimientos actuales, la lesión endotelial, cualquiera que sea su causa (trauma directo, inflamación, infección, etc.), es uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes en la activación de la cascada de la coagulación.

En las arterias de alta presión inicialmente se forma un trombo blanco, mediante la adherencia de plaquetas circulantes a la pared arterial dañada. Estas plaquetas adheridas liberan difosfato de adenosina (ADP) un producto inductor de la agregación plaquetaria. El creciente número de trombos producto de la agregación plaquetaria reduce el flujo arterial, el estasis localizado, activa la formación de fibrina y genera un trombo rojo alrededor del trombo blanco y como consecuencia, la obstrucción total de la arteria (Fig. 11.2).

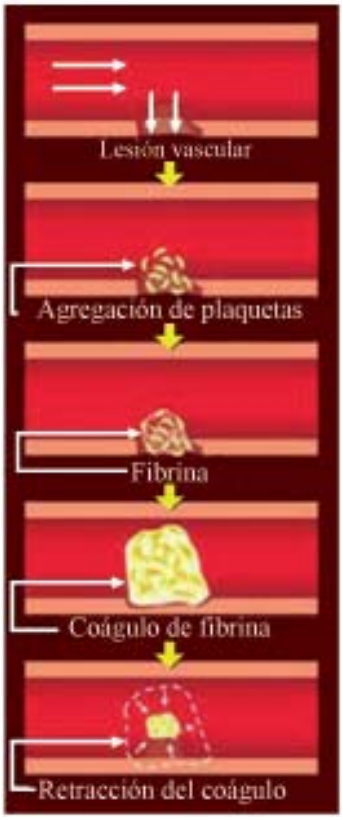


Fig. 11.1. Procesos básicos implicados en la hemostasis normal. La actividad de las plaquetas es esencial para la formación de trombos y coágulos de fibrina.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

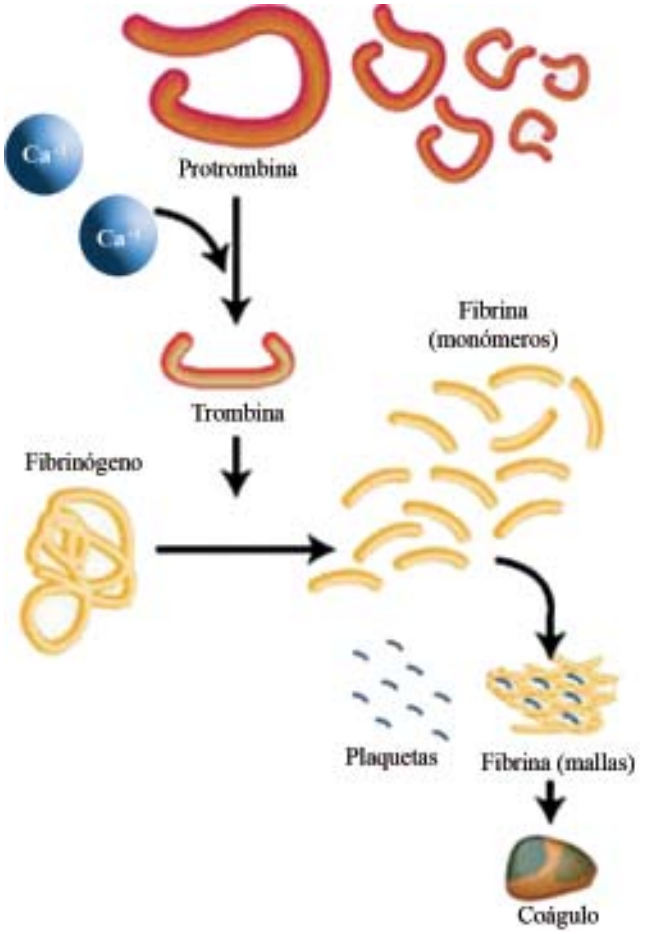


Fig. 11.2. Esquema de la secuencia de eventos que permite la formación de polímeros de fibrina.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

En las venas de baja presión se forma un trombo rojo, al principio por la adherencia de plaquetas (como en las arterias) pero es seguido de inmediato por los procesos de la hemostasis, por lo que a partir del trombo se forma una larga fibra que consiste en una red de fibrina donde los eritrocitos quedan atrapados. Estas fibras se desprenden fácilmente y viajan como émbolos a las arterias pulmonares. A pesar de que los trombos son mixtos, los nidos de plaquetas dominan las trombosis arteriales y las fibras de fibrina los trombos venosos. Los trombos arteriales causan enfermedades graves al producir isquemia oclusiva local, ya sea en la circulación cerebral que se presenta como un accidente cerebrovascular o a nivel de las extremidades, donde se produce gangrena, mientras que los trombos venosos se deben a la embolización distante, afectan la circulación pulmonar y provocan tromboembolismo pulmonar.

Fisiología de la plaqueta normal. Hemostasia primaria

Después del daño vascular, las plaquetas rápidamente se unen al tejido subendotelial expuesto, esto está mediado por la unión del ligando por excelencia, el factor de Von Willebrand una proteína del plasma y del subendotelio a un receptor de la membrana de la plaqueta denominado glicoproteína Ib o integrina aVß3. La interacción de otras glicoproteínas subendoteliales como el colágeno y la fibronectina con sus receptores contribuyen también con la adhesión plaquetaria. Junto con la adhesión, agentes agonistas como el colágeno, ADP, o trombina interactúan con receptores específicos en la superficie de la plaqueta y se inicia un proceso de *activación* esto lleva a una transformación en las plaquetas que de esféricas y discoides pasan a ser irregulares y con pseudópodos, hay secreción de contenido glandular (ADP, calcio, fibrinógeno y serotonina) y la formación de un receptor funcional para el fibrinógeno (glicoproteína IIb/IIIa), por lo que se une cada molécula de fibrinógeno con 2 plaquetas, uniéndose además una plaqueta a otra debido al fenómeno de la agregación plaquetaria.

El ADP secretado estimula la acumulación de más plaquetas en el sitio del daño. Como resultado de la activación, reclutamiento y agregación se forma un tapón plaquetario que se adhiere al sitio lesionado (Fig. 11.3).

La plaqueta también proporciona una superficie rica en fosfolípidos, necesarios para llevar a cabo varios pasos de la cascada de la coagulación, con formación de trombina, proteína encargada de transformar el fibrinógeno en fibrina. La trombina, por su parte, es el principal activador de las plaquetas y también estimula la expresión de glicoproteína IIb/IIIa. De esa manera se demuestra cómo la coagulación y la agregación plaquetaria son fenómenos interdependientes.

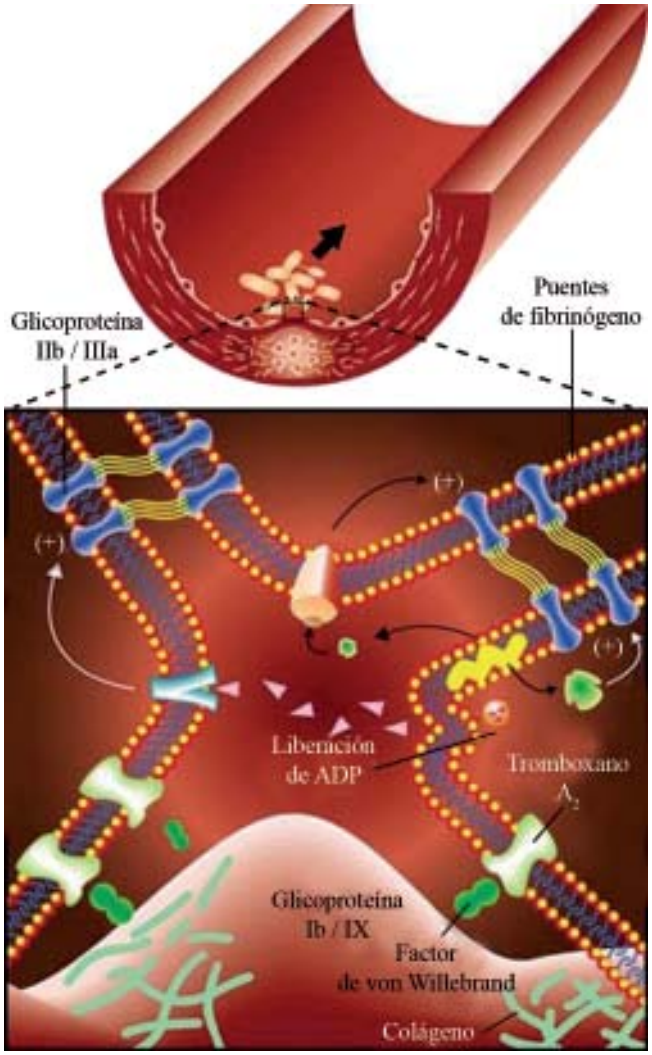


Fig. 11.3. Las plaquetas son activadas al entrar en contacto con el colágeno presente en la matriz subendotelial. A continuación ocurren procesos de degranulación que permiten reclutar mayor número de células, junto con fenómenos de agregación mediados por glicoproteína IIb/IIIa.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

Con la finalidad de controlar la adhesión y agregación plaquetaria, el endotelio intacto produce PgI_2 y óxido nítrico. Además, los glicosaminoglicanos presentes en la membrana de las células endoteliales están cargados negativamente y repelen las plaquetas que también poseen cargas negativas. De esa manera, estos fenómenos quedan limitados de manera exclusiva al sitio de la lesión.

En medio de estos eventos, por el aumento de ADP, se produce la activación de la fosfolipasa A_2, la que estimula a los fosfolípidos de la membrana a liberar ácido araquidónico (Fig. 11.4), el cual es convertido por la acción de la enzima ciclooxigenasa (COX) en endoperóxidos cíclicos, prostaglandinas H_2 y G_2, posteriormente la tromboxan sintetasa transforma esos endoperóxidos en un metabolito prostanoide de las plaquetas, el tromboxan A_2 (TxA_2) este es un potente vasoconstrictor, agonista plaquetario y es necesario para la reacción de liberación de las plaquetas. En la célula del endotelio se forma PgI_2 por la acción de la prostaciclín sintetasa, que tiene un efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador.

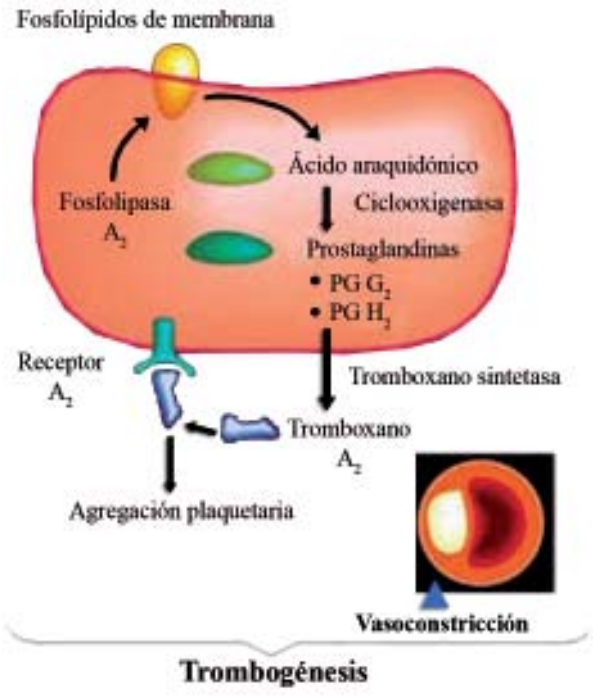


Fig. 11.4. Esquema que ilustra la vía metabólica del ácido araquidónico, en la membrana de las plaquetas activadas. Por la acción de la ciclooxigenasa, se producen las prostaglandinas (E_2, G_2 y H_2).

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

El tromboxano A_2 es sintetizado dentro de la plaqueta e induce la trombogénesis, la PgI_2 se sintetiza dentro de las paredes de los vasos e inhibe la trombogénesis. El balance entre la PgI_2 y el tromboxano puede alterarse fisiológicamente o por algunos medicamentos (por ejemplo, la aspirina e incluso por diferentes dosis de esta).

Otros estímulos capaces de desencadenar la actividad plaquetaria incluyen la trombina, serotonina y catecolaminas que actúan en forma coordinada y producen adhesión y agregación celulares.

La fosfolipasa C también es activada para la estimulación plaquetaria, esta enzima libera fosfato de inositol, diacil glicerilo así como ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta. El fosfato de inositol es un mensajero intracelular importante, relacionado con la elevación del calcio intracelular, esencial para la actividad del receptor funcional del fibrinógeno (glicoproteína IIb/IIIa).

Esto es balanceado dentro de la plaqueta por un sistema inhibitorio mediado por adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y guanina monofosfato cíclico (GMPc). La adenil ciclasa puede ser estimulada por sustancias inhibitorias de la plaqueta como la PgI_2 para convertir ATP en AMPc la que inhibe al TxA_2, la generación y liberación plaquetaria. La guanilato ciclasa convierte el guanosín trifosfato (GTP) en GMPc y es activado por un factor de relajación endotelial (óxido nítrico). Dentro de la plaqueta los nucleótidos cíclicos son inactivados por la fosfodiesterasa.

Fármacos que inhiben la función plaquetaria

Las plaquetas juegan un papel primordial en las enfermedades tromboembólicas, por tanto los fármacos antiagregantes plaquetarios son de gran valor terapéutico en estas enfermedades. Una clasificación de estos se presenta en la tabla 11.1.

Existen antiagregantes plaquetarios que actúan como inhibidores de la tromboxan sintetasa y del receptor para el tromboxan, estos se encuentran aún en estudio, por lo que no se hará referencia a ellos.

Aspirina (ácido acetil salicílico)

Vane, en 1971, descubrió la acción inhibidora de la aspirina sobre la síntesis de las prostaglandinas, desde entonces este fármaco es el más utilizado de los antiagregantes plaquetarios.

Mecanismo de acción antiagregante plaquetario. La aspirina inactiva irreversiblemente a la enzima COX (COX-1) mediante un proceso de acetilación, esta enzima cataliza la primera etapa de la biosíntesis de las prostaglandinas, la conversión de ácido araquidónico en PgH_2. Existen 2 formas de la isoenzima COX, denominadas COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa de forma constitutiva en diversos tipos celulares además de las plaquetas, mientras que la COX-2 es indetectable a nivel celular, pero su expresión puede ser inducida en varias células en respuesta a estímulos mitogénicos e inflamatorios. Como las plaquetas no pueden sintetizar nuevas proteínas, por ser células anucleadas, el efecto de la aspirina persiste el tiempo de vida de la plaqueta (7 a 10 días) o sea mientras persiste en circulación. La recuperación de la actividad de la COX se producirá cuando se vayan formando nuevas plaquetas y sean reemplazadas cada día 10 % de las plaquetas circulantes. A los 5 o 6 días 50 % de las plaquetas funcionará normalmente y por tanto, el efecto de la aspirina sobre la función plaquetaria es revertido a los 5 o 7 días de suspender el fármaco (Fig. 11.5).

Otros AINE como el ibuprofeno y la indometacina también pueden inhibir a la COX aunque no de manera irreversible. La sulfimpirazona, agente uricosúrico relacionado estructuralmente con la fenilbutazona, el indobufen y el triflusal inhiben de forma competitiva y reversible a la COX-1 y la función plaquetaria.

Efectos indeseables. Los efectos indeseables más importantes de la aspirina en las dosis empleadas como antiagregante plaquetario son los trastornos gastrointestinales como dolor epigástrico acidez y náuseas. Con menor frecuencia se produce sangramiento digestivo, todo esto es resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras de las células de la mucosa gástrica. Se ve con más frecuencia en ancianos y en pacientes con trastornos de la coagulación. Pueden disminuir con preparados con capa entérica aunque algunos plantean que esto puede enlentecer su absorción gastrointestinal.

Tabla 11.1. Clasificación de los medicamentos con acción antiagregante plaquetaria

Antiagregantes plaquetarios	
Inhibidores de la ciclooxigenasa	Aspirina Sulfimpirazona Triflusal Indobufén
Bloqueadores del receptor de difosfato de adenosina	Ticlopidina Clopidogrel
Antagonistas de las glicoproteínas IIa/IIIb	Abciximab Tirofibán Eptifibatide Lamifibán
Inhibidores de la activación plaquetaria (aumento del AMP cíclico)	Dipiridamol Prostaciclina (PgI_2)

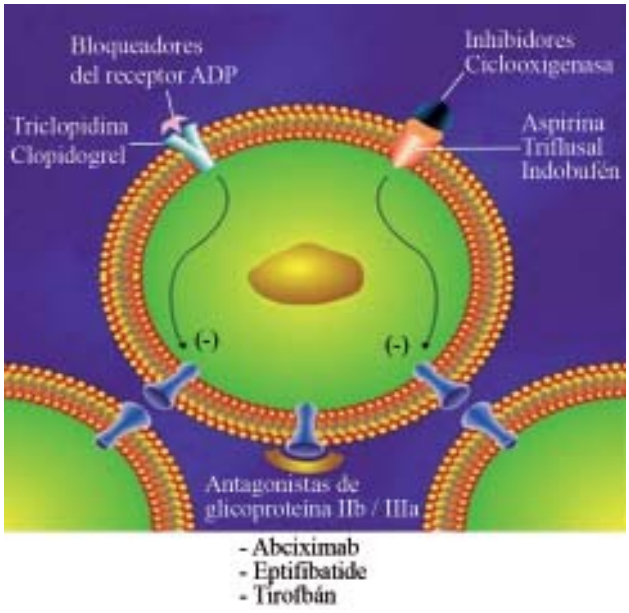


Fig. 11.5. Mecanismo de acción de los agentes antiplaquetarios.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

La farmacocinética, otros efectos indeseables, contraindicaciones, interacciones y presentaciones se refieren en el capítulo de analgésicos.

Dosis. Una de las polémicas más importantes suscitadas en torno al uso de aspirina como antiagregante guarda relación con la dosis mínima efectiva. Mientras algunos autores proponen dosis bajas de 50 a 160 mg diarios, otros expertos proponen cifras entre 650 y 1 500 mg diarios. Sin embargo, los estudios clínicos efectuados hasta el momento han demostrado que dosis altas de aspirina no son superiores a dosis bajas y existen evidencias de que con dosis inferiores a 300 mg/día la incidencia de complicaciones hemorrágicas es claramente inferior. Por ello, las dosis mínimas recomendadas en prevención primaria y secundaria oscilan entre 75 y 160 mg diarios. En general se acepta el rango de dosis entre 75 y 325 mg/día.

Bloqueadores de la activación por difosfato de adenosina

Actualmente existen 2 medicamentos capaces de interferir con la activación plaquetaria mediada por ADP, ellos son ticlopidina y clopidogrel. Ambos pertenecen a la familia de las tienopiridinas y además del efecto mencionado, disminuyen la expresión de los receptores para fibrinógeno en la membrana de las plaquetas y bloquean la liberación de serotonina. El resultado neto de tales acciones es el bloqueo de la agregación plaquetaria y la retracción del coágulo. Tanto ticlopidina como clopidogrel ocasionan incremento en el tiempo de sangramiento, efecto que se observa días después de terminado el tratamiento, al contrario de lo ocurrido con aspirina. De igual modo la acción antiagregante plaquetaria persiste durante algún tiempo, una vez suspendida la medicación.

Otras propiedades particulares de dichos fármacos, son aumento en la síntesis y actividad de prostaglandinas vasodilatadoras y antiagregantes, como prostaglandina E_1, D_2 y PgI_2. El efecto adverso más significativo de la ticlopidina es la neutropenia severa, que suele desaparecer una vez que es suspendido el medicamento; esta condición no se produce con clopidogrel. Puesto que el mecanismo de acción es diferente, los efectos de los bloqueadores de la activación plaquetaria mediada por ADP son aditivos a los de aspirina. Esta propiedad permite su utilización en terapia combinada para la atención de diversas condiciones clínicas que requieren efectos antitrombóticos muy prominentes, como la enfermedad coronaria o la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular.

Farmacocinética (ticlopidina). Después de su administración oral se alcanza una alta biodisponibilidad (80 a 90 %), lo que mejora la tolerancia gastrointestinal si se administra con alimentos. Su $t_{½}$ es de 24 a 96 h.

El inicio del efecto es retardado entre 24 y 48 h después de su administración y se requieren de 3 a 5 días para conseguir la máxima inhibición plaquetaria. Esto hace pensar que el efecto de la ticlopidina sea producido por sus metabolitos. La función plaquetaria se restablece una semana después de suspender el tratamiento.

Efectos indeseables. En el tracto gastrointestinal: náuseas y diarreas; dermatológicos: erupciones cutáneas maculopapulares y urticariformes; hemorrágicos: hemorragias leves y severas en 5 y 1 % de los pacientes respectivamente; hematológicos: neutropenia severa pero reversible en 1 % de los casos y en lípidos: aumento de los niveles de colesterol sérico pero no altera la relación HDL/LDL.

La ticlopidina es un agente eficaz en la prevención primaria y secundaria de los accidentes vasculares cerebrales de origen aterosclerótico. Su uso se ve limitado por sus efectos adversos en pacientes alérgicos o que no toleran la aspirina o que presentan accidentes vasculares cerebrales durante el tratamiento con aspirina. Se administra a una dosis de 250 mg/2 veces al día.

Inhibidor de la activación plaquetaria

El dipiridamol es un medicamento utilizado en la práctica clínica como antiagregante plaquetario y vasodilatador. Sus beneficios se hacen manifiestos cuando es utilizado en asociación con otros antitrombóticos

(warfarina, heparina, etc.), puesto que su potencia individual es bajo, de acuerdo con los estudios clínicos disponibles. Por ello, sus indicaciones en la práctica clínica son escasas, se limita hoy día a la profilaxis primaria de tromboembolismo en pacientes con válvulas cardíacas protésicas y durante el posoperatorio en sujetos sometidos a revascularización miocárdica (utilizado junto con aspirina). El mecanismo básico de acción de dipiridamol es la inhibición de la enzima fosfodiesterasa y/o el bloqueo de la recaptación de adenosina, la cual actúa en los receptores A2 que estimulan la adenilciclasa plaquetaria, y la producción de AMPc.

Dosis. 100 a 150 mg/3 o 4 veces al día por v.o. antes de las comidas. Presentación: grageas de 75 mg.

Usos clínicos de los antiagregantes plaquetarios. Es indiscutible el beneficio que ha aportado la terapia antiagregante plaquetaria en el tratamiento de múltiples condiciones trombóticas (Tabla 11.2). En individuos con angina inestable o en alto riesgo de infarto agudo del miocardio, la administración rápida de aspirina desde el inicio del evento coronario reduce, de manera significativa, la progresión hacia el infarto. Debido a sus propiedades antiplaquetarias, la aspirina es uno de los medicamentos más utilizados para realizar profilaxis antitrombótica luego de accidentes isquémicos transitorios (AIT) o eventos cerebrovasculares menores.

Para la prevención primaria se recomienda la administración de aspirina de 160 a 325 mg/día en todos los individuos mayores de 50 años, que no tengan contraindicaciones para su empleo y que tengan como mínimo un factor de riesgo adicional para la enfermedad coronaria.

Debido a que la vía final común de todos los mecanismos que activan las plaquetas es la expresión de glicoproteína IIb/IIIa, se han desarrollado compuestos que bloquean de manera selectiva tales receptores, con la finalidad de conseguir un efecto antitrombótico superior al obtenido con aspirina o tienopiridinas. Los resultados de dichos esfuerzos están representados en 4 fármacos que en los últimos años recibieron el respaldo de diversos estudios clínicos. Tales compuestos son: abciximab, tirofibán, eptifibatide y lamifibán. En general, son empleados tan solo en el tratamiento inmediato de los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto no Q) o en el transoperatorio de pacientes sometidos a procedimientos de revascularización.

Si bien abciximab es un compuesto seguro, algunos estudios han reportado la aparición de trombocitopenia en 5,2 % de los sujetos tratados; ello indica, además, que es posible el desarrollo de pseudotrombocitopenia. A pesar de todo esto la aspirina sigue siendo considerada como un *estándar de oro* en la terapia antiplaquetaria.

Existen medicamentos que son capaces de promover la agregación plaquetaria como la desmopresina, un análogo de la vasopresina, que se utiliza en casos de trastornos de la función plaquetaria producidos por drogas, uremia o *bypass* cardiopulmonar. Se referirán a esta en el apartado de los coagulantes.

Tabla 11.2. Principales indicaciones de los antiagregantes plaquetarios

Utilidad clínica de la terapia antiagregante plaquetaria	
Enfermedad cerebrovascular	Isquemia cerebral transitoria
	Prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular
Enfermedades cardiovasculares	Angina inestable
	Prevención primaria de infarto de miocardio
	Prevención secundaria de la enfermedad coronaria
	Posoperatorio de puentes coronarios
	Válvulas cardíacas protésicas
Enfermedades renales	Mantenimiento de la actividad fístulas arteriovenosas
	Reducción de la progresión de la enfermedad glomerular

Tomado de: http://www.iladiba.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm

Coagulación sanguínea. Hemostasia secundaria

Los factores de la coagulación viajan en circulación como proteínas inactivas y estos son convertidos a su forma activa o enzimática. La exposición del colágeno, unido a la interacción con las plaquetas inicia el sistema intrínseco de la coagulación y estimulan la activación del factor XII, de aquí se activa una serie en cascada que favorece la formación del coágulo (cascada de la coagulación) (Fig. 11.6).

Existe un sistema extrínseco que contiene una lipoproteína, la tromboplastina hística (factor III) que es liberada a partir del tejido dañado, ambos sistemas activan al factor X y este a la protrombina para formar trombina. El tiempo parcial de tromboplastina (PTT) determina la función del sistema intrínseco, el tiempo de protrombina de una etapa valora el extrínseco.

Los trastornos de este sistema pueden ser tratados con fármacos que estimulen o que impidan el proceso de la coagulación sanguínea.

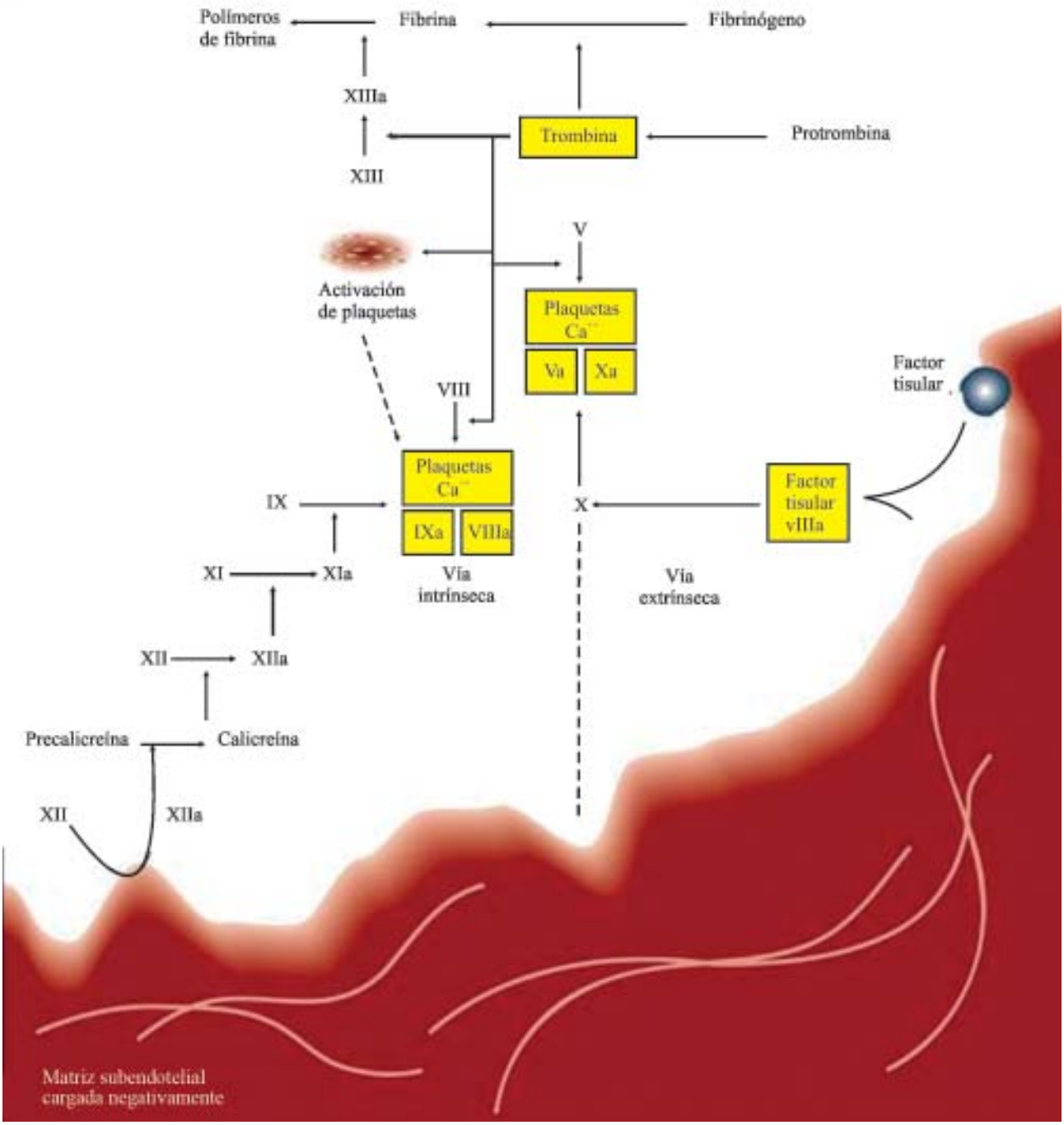


Fig. 11.6. La vía intrínseca y extrínseca de la coagulación permiten la formación de factor X activado, el cual a su vez interviene en la transformación de fibrinógeno en polímeros estables de fibrina.

Tomado de: http://www.iladibaupr.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm/

Fármacos anticoagulantes

Este grupo de medicamentos inhibe la fase plasmática de la coagulación.

Se pueden clasificar como:

1. Fármacos que impiden la síntesis hepática de los factores de la coagulación:
   a) Anticoagulantes orales o antagonistas de la vitamina K.
2. Fármacos que producen inactivación de los factores ya formados:
   a) Heparinas.
   b) Compuestos heparinoideos.

Una clasificación más específica de estos se presenta en la tabla 11.3.

Tabla 11.3. Principales medicamentos con acción anticoagulante

Agentes anticoagulantes		
Heparinas	*N*o fraccionada	
	De bajo peso molecular	Enoxaparina
		Tedelparina
		Nadroparina
		Dalteparina
		Logiparina
Glicosaminoglicanos o compuestos heparinoideos	Heparán sulfato	
	Condroitín sulfato	
	Dermatán sulfato	
Antagonistas de la vitamina K	Dicumarínicos	Warfarina
		Dicumarol
		Biscoumacetato de etilo
		Acenocumarol
	Indandionas	Fenindiona
		Difenadiona
		Anisindiona
Hirudina		

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) fue identificada por McLean en 1916, cuando era estudiante de 2do. año de medicina, al trabajar casualmente con extractos de tromboplastina hística observó que esta tenía acción anticoagulante. En la década del 20 del siglo XX, se obtuvo heparina con suficiente pureza como para ser utilizada en la clínica.

Está compuesta por cadenas sulfatadas con una gran heterogeneidad estructural y una gran dispersión del peso molecular que varía entre 3 000 y 30 000 dalton con una media de 12 000 a 15 000 dalton, posee 2 a 3 radicales sulfatados por unidad disacárida que le confiere una carga negativa neta de -2 a -4.

La mayoría de las preparaciones comerciales se obtienen de mucosa intestinal del cerdo y de pulmón de buey, donde no existen diferencias significativas entre ellas.

Mecanismo de acción. La heparina es un anticoagulante de acción rápida, que su efecto lo ejerce acelerando la acción de la antitrombina III (ATIII) una 2 globulina, anticoagulante natural que además tiene la capacidad de neutralizar los factores de la coagulación activados que tienen un residuo de serina reactivo, como la trombina (factor IIa) y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa y la calicreína. Esta inactivación se realiza fisiológicamente con lentitud, pero su velocidad puede acelerarse hasta mil veces más cuando la heparina se une a la antitrombina III y se producen en estos últimos cambios conformacionales que aumentan su afinidad por los factores de la coagulación (Fig. 11.7). Luego la heparina es liberada intacta para su fijación a más antitrombina. La actividad anticoagulante de la heparina reside en una particular secuencia pentasacárida que se encuentra irregularmente distribuida a lo largo de las cadenas de heparina.

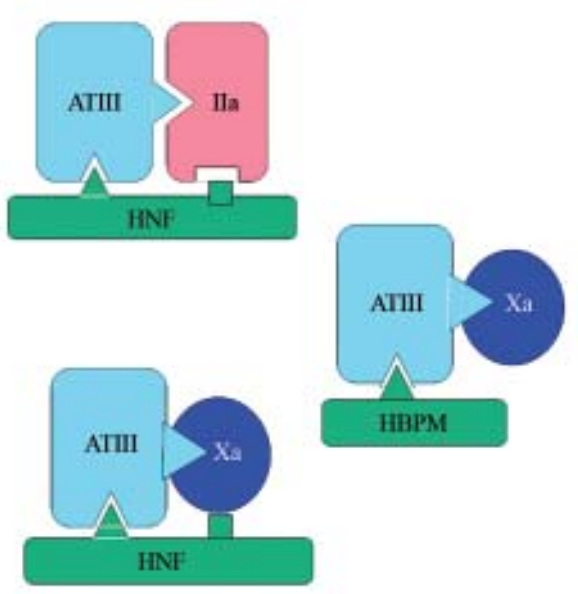


Fig. 11.7. La heparina no fraccionada mediante su unión a la antitrombina III impide la acción del factor Xa y IIa, además de unirse directamente con el factor IIa. Las heparinas de bajo peso molecular potencian la acción de la antitrombina III contra el factor Xa, pero son incapaces de unirse al IIa, en dicha interacción resulta clave la presencia de un pentasacárido de alta afinidad.

Tomado de: Florez. J. Farmacología humana. 3ra Edición. 1998 Masson, S.A. Barcelona. España. Pág. 780-810. Disponible en http://www.masson.es

La heparina puede interactuar directamente con la trombina ejerciendo un efecto inhibitorio sobre esta, pero para ello es necesario que la heparina se asocie no solo a la antitrombina III, sino también a la propia trombina formando un complejo ternario. Para que se pueda formar este complejo las cadenas de heparina han de tener una longitud al menos de 18 unidades de sacáridos (incluyendo lógicamente el pentasacárido esencial para su unión a la antitrombina III.

La heparina además tiene otras acciones pues produce liberación de una lipoproteína lipasa hepática aclarando el plasma hiperlipémico. A dosis elevadas facilita la acción de un segundo inhibidor de la trombina denominado cofactor II de la heparina, la inhibición de la trombina tan específica repercute secundariamente en una menor activación de los factores V y VII, teniendo también acción antiagregante plaquetaria, lo que prolonga el tiempo de sangramiento.

Actualmente se ha encontrado un papel protagónico de diferentes exositios en la regulación *in vivo* del factor VII y de trombina, así como de otras enzimas, esto abre renovadas esperanzas para el diseño de anticoagulantes más potentes y seguros por su mecanismo de acción más específico.

Farmacocinética. La heparina no es efectiva por v.o., y su administración por vía i.m. no es aconsejable por la formación de hematomas, por tanto, esta se administra por vía i.v. y s.c.

La heparina no fraccionada se une a proteínas plasmáticas, y a las células endoteliales. La fuerte afinidad de la heparina por estas células es directamente proporcional a su tamaño y su riqueza en radicales sulfato. Por esta razón su biodisponibilidad es menor a bajas concentraciones y por ello existe una variabilidad de respuesta anticoagulante cuando se administra en dosis fijas. Es metabolizada en el hígado y en el sistema reticuloendotelial y es parcialmente eliminado por la orina. El $t_{½}$ es de aproximadamente 1,5 h, pero este se incrementa cuando se aumenta la dosis (Tabla 11.4).

La heparina tiene 2 mecanismos de eliminación, a dosis bajas un mecanismo saturable con cinética de orden cero, en el que intervienen la fijación e internalización endoteliales. En dosis altas hay un segundo componente no saturable con cinética de orden 1, en el que intervienen mecanismos de eliminación renal y en menor grado hepático.

Por tanto, la relación dosis efecto no es lineal, ya que la actividad anticoagulante aumenta en forma desproporcionada a medida que aumenta la dosis. El $t_{½}$ es dosis dependiente y tiempo dependiente, aumentando a medida que aumenta la dosis o la frecuencia de administración pues disminuye su eliminación, este oscila entre 30 min y 2 h según vía de administración y dosis administrada.

Los pacientes con tromboembolismo pulmonar tienen un aclaramiento mayor de la heparina y un $t_{½}$ de eliminación más corto que aquellos con trombosis venosas, esto puede deberse a la continua formación de trombina sobre la superficie del émbolo, lo que produce aumento del aclaramiento de heparina.

Efectos indeseables. Hemorragia. El más común es la hemorragia, existiendo pacientes que presentan mayor riesgo de sangramiento, como son los pacientes ancianos, pacientes con enfermedad renal coexistente, alcohólicos y pacientes con disfunción plaquetaria (trombocitopenia o tratamiento con aspirina). Este es inusual en las primeras 24 a 48 h de tratamiento, pero lo presentan entre 8 y 10 % de los pacientes que reciben tratamiento con este fármaco. En ocasiones el sangramiento puede detenerse con la retirada del medicamento, pero a veces esta medida no es suficiente, por lo que se administra sulfato de protamina, antagonista químico de la heparina por presentar carga positiva, posee débil efecto anticoagulante cuando se administra sola pero en contacto con la heparina forma una sal que neutraliza el efecto anticoagulante de ambas, produce separación del complejo heparina-ATIII. La dosis apropiada de sulfato de protamina depende de la dosis de heparina, si se administra de inmediato después de la heparina i.v. se administra 1 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina. La protamina puede provocar episodios de hipotensión severa, bradicardia, hipertensión pulmonar y disnea, relacionada con una infusión demasiado rápida. Se presenta en ámpulas de 50 mg/5mL.

Tabla 11.4. Principales características farmacocinéticas de la heparina no fraccionada

Vía de administración	Biodisponibilidad (%)	Inicio de acción	Tiempo de vida media
Intravenosa	< 30-40	Inmediato	30 min a 2 h (por extensa unión al endotelio vascular)
Subcutánea	22-40	20 a 30 min	4-6 h (por atrapamiento en el TCS de las moléculas de mayor tamaño)

Trombocitopenia. La heparina causa trombocitopenia moderada o tipo I en 5 % de los casos, suele presentarse a los pocos días de iniciado el tratamiento. Esta desaparece al suspender el medicamento, es producida con más frecuencia por la heparina de origen bovino y puede lograrse la mejoría con solo cambiar la heparina bovina por porcina. La tipo II o severa es de naturaleza inmune y suele presentarse entre los 6 y 12 días de iniciado el tratamiento con heparina. Está relacionada con trombosis venosa o arterial aguda. La trombocitopenia se debe al consumo de plaquetas dentro del trombo. Este efecto paradójico puede atribuirse erróneamente al cuadro por el cual se está administrando la heparina, pero por suerte es poco frecuente, aunque es serio.

Otros efectos indeseables. Osteoporosis, hipoaldosteronismo, necrosis cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, alopecia reversible y transitoria.

Interacciones medicamentosas. Aumentan el efecto de la heparina: antiagregantes plaquetarios: ASA y ticlopidina; fibrinolíticos y anticoagulantes orales: warfarina y acenocumarol.

Durante el tratamiento con heparina debe evitarse la administración de medicamentos por vía i.m. porque puede producirse rotura de pequeños vasos.

Usos. La heparina se emplea en enfermedad tromboembólica venosa (TVP) de extremidades con tromboembolismo pulmonar, puede administrarse un anticoagulante oral junto con la heparina; en la enfermedad tromboembólica arterial: tratamiento de la angina inestable e infarto agudo del miocardio, así como en el accidente cerebrovascular en evolución; en el tratamiento de embolizaciones asociadas con fibrilación auricular y/o por reemplazo de una válvula cardíaca; en el diagnóstico y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada y en la circulación extracorpórea (hemodiálisis y cirugía cardíaca).

Contraindicaciones. Dentro de las contraindicaciones absolutas están las diátesis hemorrágicas, HTA diastólica por encima de 120 mm Hg, posoperatorio del SNC, sospecha de hemorragia activa, y aneurisma disecante. Las relativas son las hemorragias gastrointestinales, enfermedad hepática, enfermedad bacteriana subaguda, aneurismas torácicos o abdominales, pericarditis como complicación del infarto agudo del miocardio. Antes de cirugía de pulmón, próstata, médula espinal o cerebro y en la arteriopatía diabética.

La *presentación, dosis y vías de administración* se presentan en la tabla 11.5.

Heparinas de bajo peso molecular

Estos preparados proceden de la fragmentación de la heparina convencional por distintos métodos (el más común es la despolimerización por ácido nitroso) lo que hace que entre ellas existan diferencias en cuanto a peso molecular, su estructura y algunas propiedades farmacológicas, contando solo con un pentasacárido de 1 700 dalton en su estructura el que es esencial para su efecto anticoagulante. Algunas de ellas se mostraron en la tabla 11.3.

Tabla 11.5. Forma de presentación, dosis y vías de administración de la heparina no fraccionada

Tipo de heparina	Presentación	Dosis	Vía de administración
Sal sódica	1; 2,5 y 5 % viales con 5 mL a 1 %	Adultos: 5 000 U seguidos de 5 000-10 000 U/ 4-6 h intravenosa	Intravenosa
		CID Adultos: 50-100 UI /kg Niños: 25-50 U/kg/ 4 h i.v.	Intravenosa
		En infusión i.v. en adultos- 5 000 U y luego 30 000 UI al día a velocidad de 0,5 U/kg/min en dextrosa a 5 %	Intravenosa
		Profilaxis de trombosis venosa en adultos: 5 000 U s.c./2 h antes de la intervención quirúrgica y luego cada 8-12 h	Subcutánea
Sal cálcica	Jeringa prellenadas de 0,2 mL con 5 000 U	Usos terapéuticos y dosis iguales a la heparina sódica	Intravenosa
	Jeringa prellenadas de 0,3 mL con 7 500 U		Subcutánea
Gel	Tubo con 60 mg de gel (1 000 U)		Tópica

Mecanismo de acción. Tienen una actividad selectiva sobre el factor Xa al unirse a la antitrombina III por la presencia del pentasacárido de alta afinidad, pero a diferencia de la heparina no fraccionada, no potencian la interacción entre antitrombina III y trombina, pues no son capaces de unirse a la trombina directamente por no tener la longitud de cadena necesaria para ello (Fig. 11.7). Esto les permite conservar un efecto antitrombótico adecuado, con mínima incidencia de complicaciones hemorrágicas. Además, son utilizadas por vía s.c. y no requieren supervisión con pruebas de laboratorio, lo cual facilita en gran medida su uso clínico. Las HBPM producen además un estímulo de la fibrinólisis.

Farmacocinética. La biodisponibilidad y el $t_{½}$ son superiores a los de la heparina no fraccionada y persiste su actividad incluso 24 h. Ello conlleva una administración más cómoda para el paciente, ya que con una sola inyección s.c. al día es suficiente. La concentración plasmática más alta se alcanza a las 4 h su $t_{½}$ es de 2 h. se une a proteínas plasmáticas pero desaparece rápidamente del plasma por su alta tasa de eliminación renal y rápida unión a las células endoteliales. No pasa la barrera placentaria ni la leche materna, por lo que se puede administrar en embarazadas.

Efectos indeseables. Las HBPM tienen menor riesgo de sangramiento por su poco efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina. El sulfato de protamina no es muy efectivo para los sangramientos por heparina de bajo peso molecular. La incidencia de trombopenia es más baja que con HNF.

Usos. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en pacientes quirúrgicos, tanto en cirugía abdominal mayor como en cirugía urológica o ginecológica, así como en cirugía ortopédica y en la trombosis venosa establecida, hemodiálisis y CID. Son menos efectivas en las trombosis arteriales, pues estas dependen más del factor IIa sobre el cual la heparina de bajo peso molecular no actúan.

Vías de administración. Vía s.c. y v.o. En forma de lipoheparinas y liposomas multilaminares.

Presentación. Se presentan en jeringuillas prellenadas: enoxaparina sódica, 20 mg (2 000 U) y 40 mg (4 000 U), fragmin, 2 500 U/0,2 mL y 5 000 U/0,2 mL y nadroparina cálcica, 0,3 mL (2 850 U), 0,4 mL (3 800 U) y 0,6 mL (5 700 U).

Dosis. Por existir varios preparados de heparina de bajo peso molecular que requieren dosis diferentes, se aconseja una dosis entre 2 000 y 3 000 U antifactor Xa al día en situaciones de bajo riesgo trombótico y una dosis entre 4 000 a 5 000 U antifactor Xa al día en pacientes con mayor compromiso.

En la tabla 11.6 se muestran indicaciones y dosis de algunas heparinas de bajo peso molecular.

Tabla 11.6. Indicaciones y dosis de algunas heparinas de bajo peso molecular

Indicaciones de la heparina de bajo peso molecular	
Enoxaparina	Profilaxis en reemplazo de cadera y rodillas y en intervenciones de cirugía general (30 mg/12 h o 40 mg diarios por 7 a 10 días) Tratamiento para la angina inestable e infarto no Q (1 mg/kg/12 h por 2 a 8 días) Tratamiento de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar (1 mg/kg/12 h hasta inicio de warfarina)
Ardeparina	Profilaxis en reemplazo rodilla (50 U/kg/12 h por 7 a 10 días)
Dalteparina	Profilaxis en intervenciones de cirugía general (2 500 o 5 000 U/24 h/ 7 a 10 días)

Tomado de: http://www.iladiba.com/upr/1999/no61999/htm/trombo/htm

Compuestos heparinoideos

Dermatan sulfato es un glicosaminoglicano que inhibe selectivamente a la trombina. Su eficacia y seguridad es comparable a la heparina de bajo peso molecular.

Hirudina. Este fármaco y otros que se consideran anticoagulantes independientes de la antitrombina III se han sintetizado por tecnología recombinante y son capaces de bloquear selectivamente a la trombina. Su aplicación en la clínica es limitada en espera de resultados de los ensayos clínicos que se desarrollan.

Anticoagulantes orales

Desde 1920 se conocía que una variedad de trébol producía una enfermedades hemorrágica, pero es en 1933 que el doctor Paul Karl Link aisló, identificó y extrajo el agente que había producido hemorragia en un ternero que había ingerido trébol dulce fermentado, al cual denominó dicumarol. En 1942 el doctor Shepard Shapiro confirmó que la vitamina K era la que contrarrestaba el efecto anticoagulante de la dicumarina. Se han sintetizado muchos análogos que actúan como anticoagulantes orales o antagonistas de la vitamina K (Tabla 11.3) pero el más conocido y utilizado es la warfarina.

Composición química. Son análogos estructurales de la vitamina K. Son derivados de la 4-hidroxicumarina, en la clínica se utiliza una mezcla racémica de ellos, con un isómero S y uno R. Sus diferencias radican en las propiedades farmacocinéticas de los diferentes compuestos.

Mecanismo de acción. Ejercen su efecto farmacológico al interferir en la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado, estos factores son II, VII, IX y X también conocidos como factores del complejo protrombínico. Los anticoagulantes orales realizan este efecto al inhibir a la enzima vitamina K reductasa que es responsable de la reducción de la vitamina K. Esta vitamina es necesaria para la conversión de proteínas precursoras en los factores de la coagulación inactivos, produciendo esta activación por carboxilación de residuos de ácido glutámico (glu) de los precursores a ácido gamma carboxiglutámico (gla), el cual permite la unión del calcio a los factores de la coagulación para su posterior activación. Durante la carboxilación de las proteínas precursoras la vitamina K es convertida en epóxido de vitamina K, es reducida a quinona y luego a hidroquinona. Esta reacción es bloqueada por la warfarina al inhibir competitivamente a la enzima vitamina K reductasa (Fig. 11.8).

El efecto anticoagulante demora varios días en aparecer (2 a 3 días) debido al tiempo que se necesita para la degradación de los factores ya carboxilados. La pérdida de la acción depende del $t_{½}$ de eliminación de los factores relevantes. El factor VII tiene un $t_{½}$ de 6 h y es afectado primero, luego el IX, X y II con vidas medias de 24, 40 y 60 h respectivamente.

Farmacocinética. La warfarina, se absorbe rápida y completamente por v.o. y alcanza el nivel plasmático más alto entre 60 y 102 min, pero por su mecanismo de acción, este no coincide con el pico de efecto farmacológico. Se une en 99,5 % a proteínas plasmáticas (albúmina), por lo que su t $t_{½}$ es prolongado (42 h). Se metaboliza en el hígado por el sistema P450 y el isómero S es 5 veces más potente que el isómero R. El $t_{½}$ del isómero R es de 45 h y del isómero S de 33 h.

El conocimiento de estos 2 isómeros es importante, ya que algunos medicamentos pueden interactuar con la warfarina estereoespecíficamente. Por ejemplo, el metronidazol inhibe el metabolismo del isómero S pero no tiene efecto sobre el isómero R. La warfarina atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

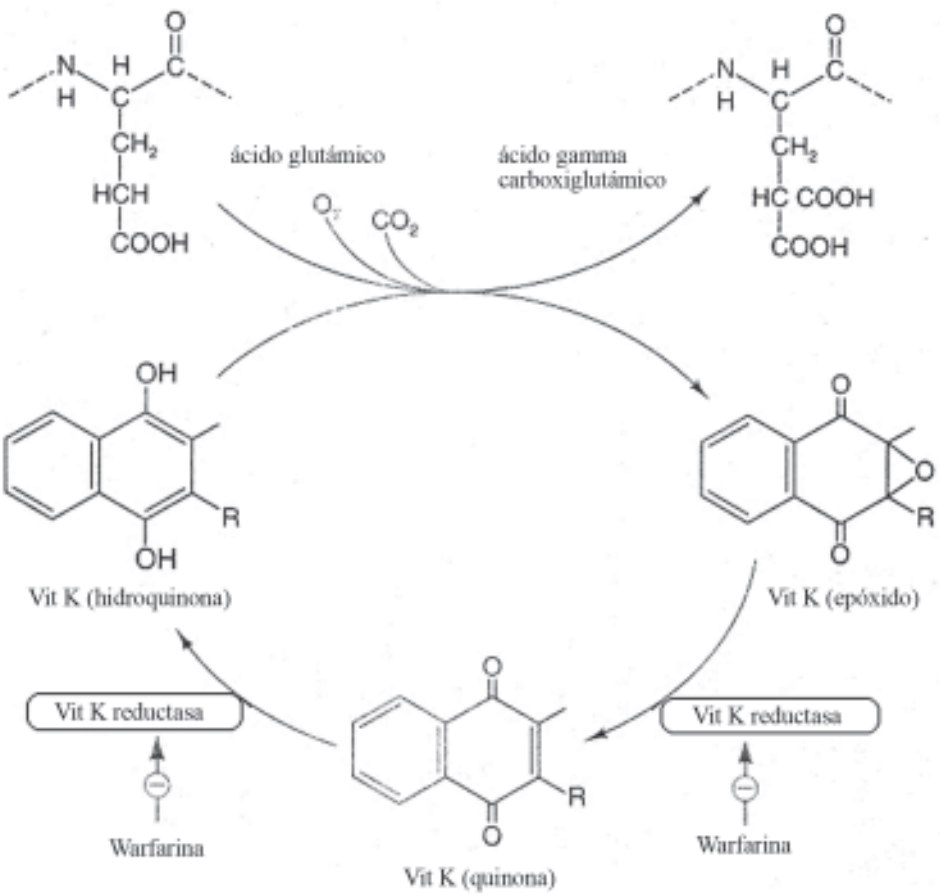


Fig. 11.8. Probable mecanismo de acción de la vitamina K y el sitio de acción de los anticoagulantes orales, después que es sintetizada la cadena peptídica de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, la vitamina K reducida (la hidroquinona) actúa como un cofactor en la conversión del ácido glutámico (glu) en gamma carboxiglutámico (gla). Durante esta reacción la forma reducida de la vitamina K es convertida en el epóxido, el cual es reducido a quinona y luego se convierte en hidroquinona.
Tomado de: *Pharmacology* 4th Ed. (Rang HP, Dale MM, Ritter JM eds Churchill Livingstone, Edimburgh. 1999.

Efectos indeseables. El más serio es la hemorragia sobre todo gingivorragias, hematuria, sangramiento digestivo, nasal, genitourinario y de la piel. El sangramiento puede necesitar además de suprimir el medicamento, la administración de vitamina K1 (fitomenadiona). Y según la gravedad puede ser necesario transfusión sanguínea o plasma fresco congelado.

Con menos frecuencia pueden observarse reacciones cutáneas como urticaria, dermatitis y necrosis de la piel en glúteos, muslos y mamas, que ocurre en los 10 primeros días de tratamiento, por lo general resuelve si se suspende el tratamiento, pero en ocasiones requiere intervención quirúrgica. Es teratogénica, pues atraviesa la barrera placentaria y puede producir condromalacia en el feto. Si se administra cerca del parto puede provocar hemorragia intracraneal en el niño durante el parto, por la inadecuada síntesis de vitamina K en su intestino.

Interacciones medicamentosas. Diversos medicamentos pueden interactuar con los anticoagulantes orales, por afectar su farmacocinética o la de la vitamina K, además es esencial la estabilidad de la flora intestinal pues parte de la vitamina K se produce en ella, luego su destrucción por tratamiento antibiótico puede disminuir la llegada de vitamina K al hígado y producirse una sobredosificación. En la tabla 11.7 se muestran algunos medicamentos que pueden interactuar con la warfarina.

Tabla 11.7. Principales interacciones medicamentosas de los anticoagulantes orales y mecanismos de producción

Incrementan el efecto de los anticoagulantes orales	Inhiben las enzimas microsomales hepáticas	Cimetidina Flutamide Tamoxifeno Fenotiacinas Cloranfenicol Alcohol (uso crónico) Antidepresivos tricíclicos Eritromicina Metronidazol
	Disminuyen la biodisponibilidad de vitamina K	Glucocorticoides Antimicrobianos de amplio espectro Aceite mineral y otros laxantes Ciprofloxacina Norfloxacina
	Desplazan a los anticoagulantes orales de las proteínas plasmáticas	Fibratos Sulfametoxazol Fenilbutazona
	Otros	Disulfiram (evita activación de los factores de la coagulación) Hormonas tiroideas (aumenta catabolismo de los factores de la coagulación y aumenta la afinidad por su receptor) Ciprofloxacina y orfloxacina
Disminuyen el efecto de los anticoagulantes orales	Estimulan las enzimas microsomales hepáticas y aumentan el metabolismo	Fenobarbital Difenilhidantoína Carbamazepina Rifampicina Antipirina Hidrato de cloral Meprobamato
	Disminuyen la absorción	Griseofulvina Colestiramina Sucralfato
	Estimulan la síntesis de los factores de la coagulación	Vitamina K Estrógenos

Usos. Los anticoagulantes orales son empleados en diversos procesos como la trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y en otras alteraciones cardiológicas que se muestran en la tabla 11.8.

Contraindicaciones. Hepatopatía crónica severa, antecedentes de diátesis hemorrágica, úlcera péptica activa, factor psicológico o social que no garantice una monitorización correcta, hipertensión no controlada, insuficiencia renal crónica grave, hemorragia cerebral reciente, malformación vascular cerebral y embarazo.

Presentación y dosis. Warfarina, tabletas de 5 mg. Dosis. Dosis de inducción. De 10 a 15 mg al día durante 3 días, luego ajustar la dosis según el tiempo de protrombina el que debe mantenerse entre 2 y 2,5 veces el patrón. En la mayoría de los pacientes se inicia tratamiento con anticoagulantes orales cuando aún están siendo tratados con heparina, hasta que se alcanza una dosis oral estable, esto no incrementa el riesgo de sangramiento. Dosis de mantenimiento de la warfarina. De 3 a 10 mg/día.

Agentes procoagulantes, hemostáticos o coagulantes

Son los que estimulan el proceso hemostático o favorecen la coagulación sanguínea, se emplean en problemas hemorrágicos (Tabla 11.9).

Los agentes empleados por su acción vascular se usan en aplicación local con el objetivo de ejercer un efecto de taponamiento hemostático físico (constituyen una sustancia extraña a la que pueden adherirse las plaquetas) y estimular la coagulación a nivel local.

Tabla 11.8. Principales usos clínicos de la warfarina

Tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar	
Prevención de cardioembolismo	Fibrilación auricular (en pacientes de alto riesgo mayores de 60 años, con diabetes, hipertensión arterial, evento cerebrovascular previo o aumento importante de la aurícula)
	Infarto agudo de miocardio (isquemia extensa de cara anterior, presencia de trombos intracavitarios o fracción de eyección baja)
	Valvulopatía
	Reemplazo valvular
Síndromes de hipercoagulabilidad	

Tabla 11.9. Clasificación de los fármacos con acción coagulante tanto local como sistémica

Agentes coagulantes		
Agentes usados por su acción vascular		
Fármacos que actúan por taponamiento hemostático	Celulosa oxidada	
	Esponjas de gelatina o fibrina	
	Tiras de fibrina humana disecada	
	Trombina de plasma bovino	
Fármacos que actúan produciendo vasoconstricción	Adrenalina	
	Serotonina	
Fármacos de acción específica (protectores capilares)	Etamsilato	
	Dobesilato	
Agentes usados por su acción plaquetaria	Transfusiones de sangre fresca o de concentrado de plaquetas	
	Desmopresina	
Agentes usados por su acción sobre la coagulación	Factores de la coagulación	Factor VIII
		Globulina antihemofílica humana
	Vitamina K	Fitonadiona
		Menaquinona
		Menadiona

Estos productos solo se deben usar en casos de heridas muy bien delimitadas y que afecten pocos vasos generalmente subepidérmicos.

Los fármacos que actúan produciendo vasoconstricción (adrenalina y serotonina), se utilizan en casos de hemorragias en sábana y hemorragias subepidérmicas localizadas, con la administración de varias dosis alrededor de la hemorragia, no se utlizan por vía sistémica, por los efectos adversos y su efecto es fugaz. Los de acción inespecífica tienen un uso clínico discutido, por no tener indicación precisa.

Dentro de los agentes usados por su acción plaquetaria está la desmopresina que produce aumento de la liberación del factor VIII y del factor de von Willebrand (FvW) endógeno de sus lugares de almacenamiento que actúa sobre la interacción plaqueta-subendotelio y activa la adhesividad trombocitaria. Produce como efectos indeseables vasodilatación con rubor facial, cefalea, taquicardia y retención hídrica, infarto agudo del miocardio en ancianos y no se aconseja su uso en pacientes con aterosclerosis.

Se administra una dosis de 0,1 a 0,3 g /kg de peso, por vía i.v., durante 30 min, acortando el tiempo de sangramiento en la primera hora de administrada.

Uno de los fármacos más utilizados por su acción sobre la coagulación es la vitamina K.

Vitamina K

La vitamina K es un cofactor esencial para la síntesis hepática de la protrombina y otros factores de la coagulación. Es una sustancia liposoluble que se encuentra en vegetales de hojas verdes. Los requerimientos dietéticos son bajos, pues esta vitamina es sintetizada adicionalmente por las bacterias del intestino humano. Existen 3 tipos:

1. Fitoquinona o fitonadiona (K1).
2. Menaquinona (K2).
3. Menadiona (K3).

La K1 está presente en las verduras (acelga, espinacas y alcachofas), en el hígado y en aceites vegetales. La K2 es sintetizada por la flora intestinal (bacterias grampositivas intestinales) y la K3 es un compuesto sintético.

Mecanismo de acción. Actúa como constituyente de un sistema enzimático, participa en la formación intrahepática de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, favorece la carboxilación de los residuos de ácido glutámico y pasan a gamma carboxiglutámico el que permite la unión del calcio a los factores de la coagulación para su activación.

Farmacocinética. Se puede administrar en forma de un preparado sintético liposoluble por v.o. o vía parenteral. Su absorción oral es lenta y errática pero a pesar de eso cuando la deficiencia no es muy severa, una dosis de 10 a 20 mg/día puede corregirla y normalizar el tiempo de protrombina. En casos más severos como en el preoperatorio, en presencia de sangramiento o prolongación marcada del tiempo de protrombina se utiliza la vía s.c. o i.v., y puede normalizar los niveles en 6 a 12 h. La vía i.m. no se recomienda pues puede provocar hemorragias en el sitio de inyección. La vitamina K3 es un derivado hidrosoluble que puede administrarse por v.o. o vía parenteral y es transformado a la forma activa vitamina K1, no es útil para el sangramiento por anticoagulantes orales.

Efectos indeseables. La vía i.v. es poco tóxica, pero si se administra de forma rápida puede provocar enrojecimiento y sensación de opresión en el pecho incluso la muerte. La menadiona en dosis de 10 mg por vía parenteral puede producir hemólisis, hiperbilirrubinemia y kerníctero en recién nacidos prematuros.

Usos. Hemorragia o peligro de hemorragia en recién nacidos, sobredosificación de anticoagulantes orales e hipovitaminosis K de origen diverso.

Presentación y dosis. Fitomenadiona, tabletas de 5 mg, ámpulas de 10 y 50 mg/mL, solución y gotas a 2 %. Menadiona, como componente de preparados polivitamínicos, antihemorrágicos y antibióticos. Dosis. Sobredosis de anticoagulantes de 2,5 a 10 mg por vía i.v. diluidos en dextrosa a 5 % o en solución salina a velocidad de 1 mg/min. Recién nacidos, de 0,5 a 1 mg i.m. o s.c. inmediatamente después del nacimiento o de 10 a 20 gotas por v.o.

Fármacos que afectan el sistema fibrinolítico

El proceso de coagulación tiene la finalidad de restaurar la integridad vascular mediante la formación del coágulo sanguíneo, pero esta no es una estructura permanente, pues una vez reparadas las lesiones que le dieron origen el mismo es disuelto. La fibrinólisis se inicia casi simultánea al proceso de la coagulación al cual modula y tiene como objetivo la destrucción del coágulo sanguíneo.

Este proceso se inicia con la conversión de plasminógeno (proteína inactiva presente en el plasma) en plasmina (proteína con actividad enzimática) que degrada la fibrina en productos de degradación solubles (Fig. 11.9).

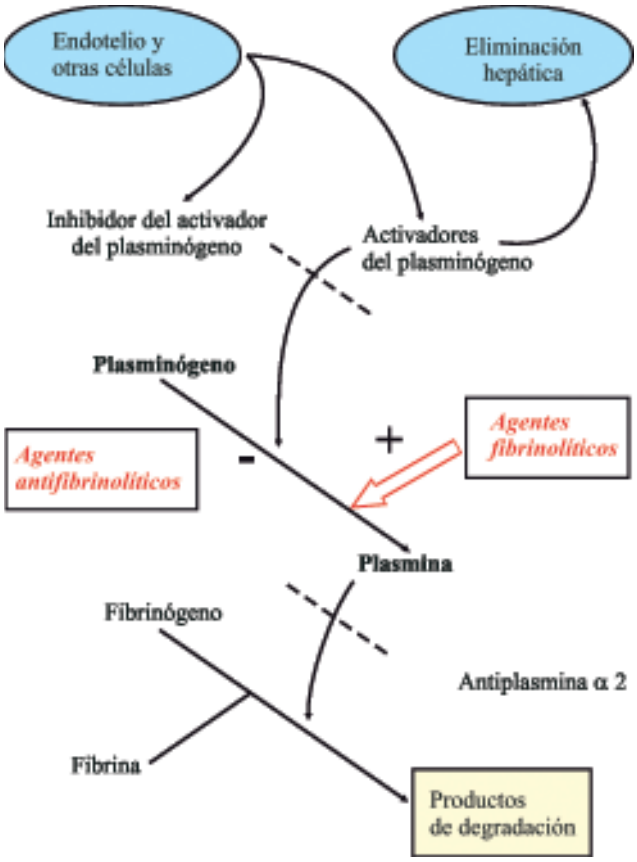


Fig. 11.9. Sistema fibrinolítico. El plasminógeno se transforma en plasmina que degrada al coagulo de fibrina. A su vez existen reguladores de este sistema que lo estimulan o inhiben. Los fármacos fibrinolíticos y antifibrinolíticos actúan en el paso de plasminógeno a plasmina.

Este sistema fibrinolítico es activado por una vía extrínseca y una vía intrínseca. La vía extrínseca, está mediada por los principales activadores presentes en el plasma, el activador hístico del plasminógeno (tPA) y el activador tipo uroquinasa del plasminógeno, mientras que en la vía intrínseca, en presencia de material fibrilar subendotelial o sustancias con carga negativa, la calicreína transforma la prouroquinasa en uroquinasa.

También se ha demostrado la presencia de receptores en la superficie celular, que pueden regular la actividad fibrinolítica, ya sea como activador que potencia la acción del plasminógeno o como receptor de eliminación, que retiran a la plasmina y a los activadores del plasminógeno del torrente sanguíneo.

El plasma contiene inhibidores del activador del plasminógeno (IAP) e inhibidores de la plasmina que enlentecen las reacciones fibrinolíticas. El IAP más importante es el IAP-1, que se libera desde el endotelio vascular y las plaquetas activadas. El inhibidor principal de la plasmina es la antiplasmina α_2, una sustancia que puede inactivar muy rápido la plasmina libre que escapa de un coágulo de fibrina.

Los agentes fibrinolíticos se clasifican en 3 generaciones (Tabla 11.10).

Tabla 11.10. Clasificación de los fármacos fibrinolíticos

Agentes fibrinolíticos	
De primera generación	Estreptoquinasa
	Uroquinasa
	Plasmina
	Estafiloquinasa
De segunda generación	Activador tisular del plasminógeno (t-PA)
	Prouroquinasa
	Complejo activador estreptoquinasa-plasminógeno APSAC (anistreplasa)
De tercera generación	rt-PA y scuPA (activador del plasminógeno urinario recombinante)
	Estafiloquinasa recombinante
	Anticuerpos monoclonales contra fibrina
	Activador del plasminógeno de murciélago

Estreptoquinasa

Este fue el primer fibrinolítico utilizado en la clínica, se obtiene del estreptococo beta hemolítico C, y actúa de forma indirecta al formar un complejo con el plasminógeno, lo que aumenta considerablemente el paso de plasminógeno a plasmina.

Es una sustancia fuertemente antigénica, por provenir del estreptococo, muchas personas tienen anticuerpos específicos circulantes frente a la estreptoquinasa, por lo que se utilizan dosis elevadas de esta. La acción de la estreptoquinasa no es específica sobre la fibrina del trombo, por lo que produce un estado de fibrinólisis sistémica. Causa trastornos de la coagulación por alrededor de 24 h después de su administración, pero no origina muchos riesgos de sangramiento por la brevedad de su acción.

Tiene un $t_{½}$ de 20 min y se administra por vía i.v. en dosis de 1,5 millones de U durante 60 min en el tratamiento del infarto agudo del miocardio.

Desde 1989 se comenzó a producir una estreptoquinasa recombinante por técnicas biotecnológicas en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) la cual posee 99,9 % de pureza.

Los motivos para obtener esta proteína por vía recombinante, fueron los bajos rendimientos que se obtienen en la producción de la estreptoquinasa normal y la patogenicidad del microorganismo productor. Los estudios realizados demuestran que la estreptoquinasa recombinante tiene similares efectos sobre la hemostasia y los resultados clínicos en pacientes con infarto agudo del miocardio, así como reacciones

adversas comunes a las de la estreptoquinasa normal, puede ser menos inmunogénica, lo que deberán corroborarse en estudios posteriores

Efectos indeseables. Reacciones alérgicas moderadas debido a la producción de anticuerpos neutralizantes que pueden ser detectados desde los 5 días hasta los 4 años después del tratamiento, por lo que no se recomienda su repetición durante este tiempo por el riesgo de crear estados alérgicos y reducirse su eficacia. También produce hipotensión arterial que puede ser reversible con la interrupción del tratamiento y continuándolo más lentamente, no obstante, en ocasiones puede requerir el uso de vasopresores.

Anistreplasa

Está compuesta por la combinación de lisplasminógeno obtenido de plasma humano y estreptoquinasa acetilada, su t ½ es mayor que la estreptoquinasa sola (70 a 120 min). Presenta los mismos problemas de antigenicidad e hipotensión que la estreptoquinasa.

Uroquinasa

Se obtiene de cultivo de células renales humanas, por tecnología recombinante y a partir de orina humana. No presenta la antigenicidad y la hipotensión de las anteriores por ser una sustancia presente en el organismo normalmente.

Activador hístico del plasminógeno (tPA) (alteplasa)

Es el principal activador fisiológico en la sangre circulante, pero es un pobre activador del plasminógeno en ausencia de fibrina. Es sintetizado y liberado por las células endoteliales En la actualidad se obtiene por tecnología recombinante. Actúa directamente transformando el plasminógeno en plasmina.El $t_{½}$ es de 5 min.

Toxicidades de la terapia trombolítica. Hemorragias por 2 factores: la lisis de la fibrina en el trombo fisiológico en sitios de daño vascular y por el estado lítico sistémico como resultado de la formación sistémica de plasmina producen fibrinogenólisis y destrucción de otros factores de la coagulación (V y VIII).

La hemorragia cerebral es la más importante, aparece en 4 de cada 1 000 pacientes tratados y se observa con mayor frecuencia en mujeres de bajo peso, hipertensos, casos de accidentes cerebrovasculares previos y en los ancianos, el fibrinolítico que más lo produce es el tPA (alteplasa) y es menor el riesgo con estreptoquinasa y con anistreplasa.

La fibrinólisis rápida produce lesión por reperfusión rápida, lo que lleva a arritmias, fibrilación ventricular y bradicardia, esto se relaciona con una sobrecarga de calcio, y se produce una reoclusión, producto de una estenosis luminal residual, pues la persistencia del trombo residual constituye una superficie trombógena poderosa, o sea, la lisis con buenos resultados reexpone el sitio del trombo original, es decir la fisura de la placa, esto es fácilmente comprensible pero poco predecible.

Interacciones medicamentosas. Los bloqueadores beta adrenérgicos, la aspirina y los inhibidores de los receptores de glicoproteínas IIa/IIIb (abciximab) mejoran los resultados del tratamiento fibrinolítico. Estos 2 últimos administrados junto a los fibrinolíticos, aumentan la supervivencia de los pacientes y disminuyen el fenómeno de reoclusión, pues los agregados plaquetarios parecen participar en la reoclusión después de la trombólisis.

Contraindicaciones de la terapia trombolítica. Cirugía de menos de 10 días, incluye biopsia de órganos, puntura de vasos, traumas serios y resucitación cardiopulmonar; sangramiento gastrointestinal serio menos de 3 meses antes; HTA (presión arterial diastólica >110 mm Hg); sangramiento activo o desorden hemorrágico; AVE o proceso intracraneal activo; disección aórtica y pericarditis aguda.

Usos. Los medicamentos fibrinolíticos son utilizados fundamentalmente en el infarto agudo del miocardio, tromboembolismo pulmonar y las trombosis venosas profundas. La eficacia de la trombólisis está relacionada con el tiempo transcurrido, entre el comienzo del infarto miocárdico y el restablecimiento del flujo a través de la arteria coronaria ocluida, lo cual depende de la demora entre el comienzo de los síntomas y la aplicación del tratamiento.

Se han planteado otros usos como la isquemia arterial periférica y accidentes cerebrovasculares, pero esto requiere de ensayos clínicos apropiados. Además en hemorragias oculares donde se ha empleado la uroquinasa en dosis de 5 000 a 25 000 U en instilación directa y en oclusiones de *shunt* arteriovenoso 5 000 a 10 000 U disueltas en 1 mL de suero salino (Tabla 11.11).

Como la plasmina actúa sobre la fibrina de reciente formación antes de que el factor XIIIa la estabilice, estos medicamentos deben administrarse entre las 12 y 24 h siguientes a la formación del trombo para su efecto beneficioso.

No se han observado diferencias significativas en la respuesta terapéutica frente a los diferentes fibrinolíticos solo con el activador hístico del plasminógeno recombinante se produce una acción más rápida.

Tabla 11.11. Principales indicaciones y dosis de los fibrinolíticos más empleados

Indicaciones	Intervalo de validez	Fármaco	Pauta
Infarto agudo del miocardio	12 h	Estreptoquinasa	1 500 000 U/1h
		Anistreplasa	30 U/5 min
		rtPA	15 mg en bolo 0,75 mg/kg/30 min (máx. 50 mg) 0,50 mg/kg/60 min (máx 35 mg)
Tromboembolismo pulmonar	14 días	Estreptoquinasa	250 000 U como dosis inicial 100 000 U/hora durante 24 h
		Uroquinasa	4 400 U/kg como dosis inicial 4 400 U/kg/hora durante 12 h
		rtPA	100 mg/2 h en perfusión continua
Enfermedad tromboembólica venosa	7 días	Estreptoquinasa	250 000 U como dosis inicial 100 000 U/hora durante 48-72 h
		Uroquinasa	4 400 U/kg como dosis inicial 4 400 U/kg/hora durante 24-48 h

Fármacos antifibrinolíticos

En caso de presentarse un sangramiento por un efecto marcado de los agentes fibrinolíticos se utilizan los antifibrinolíticos:

1. Ácido epsilon aminocapróico (EACA).
2. Ácido tranexámico.

Su principal uso es como agente profiláctico en una dosis única después de un procedimiento dental y para uso sistémico se administra EACA por v.o. en dosis de 200 mg/kg (máximo 10 g) seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/kg cada 6 h (máximo 30 g en 24 h) por 5 o 7 días.

El ácido tranexámico se presenta en comprimidos de 500 mg. y ámpulas para vía i.v. 0,5 g/5 mL y se administra por v.o. a una dosis de 25 mg/kg cada 6 u 8 h por 5 o 7 días.

Son bien tolerados, solo se han reportado trastornos gastrointestinales.

Bibliografía

(2000): Manual de Merck CD.10aed., Edición del centenario.

"Nuevas perspectivas en terapia anticoagulante". Disponible en URL: http://www.iladibaupr.com/may00/htm/avhema.htm (accedido: 13/12/2001).

"Sangre. Anticoagulantes y trombolíticos". Base de datos 2001. Disponible en URL: http://www.medicentro.com.co/terapéutica-star/Sangre-anticoagulantes%20y%20Trombolíticos.htm (accedido: 15/11/2001).

Becker, R. (2001): "Hypercoagulability and anticoagulation" Chapter 70. Disponible en URL: http://www.merck.com (accedido: 12/10/2001).

Cue, M. (2001): "Agentes trombolíticos en el infarto agudo del miocardio". Disponible en URL: http://bvs.sld.cu/revistas/far/Vol29_2_95/far14295.htm (accedido: 12/10/2001)

El clopidogrel y la ticlopidina ¿Son mejores que la aspirina? Carta médica, Vol.37, No.8 mayo 2000. Disponible en URL: http://www.smu.org.uy/noticias /cm104/art13.htm (accedido: 14/10/2001).

Fernández, C.M., F. Ferrer, M.L. Lozano e I. Zuazo (1996): "Trombosis venosa". Rev. Medicine; 7(34):1507-11.

Florez, J. Farmacología humana. 3ra Edición. 1998 Masson, S.A. Barcelona. España. Pag. 780-810.

García, J.R. y T. Toledo (1996): "Fármacos fibrinolíticos". Rev. Medicine; 7(33): 1448-57.

Jean, K., N. Stephens y M. Stephens (1996): "Coagulation disorders". In Textbook of therapeutics. Drug and disease management. 6th. ed., pp. 245-284.

Martínez, F. (2001): "Fármacos fibrinolíticos". Rev. Medicine;8 (53): 2844-50.

O'Reilly, R. (1994): "Fármacos utilizados en los trastornos de la coagulación". En Bertran, G. Farmacología básica y clínica. Editorial El mundo moderno, 5ta ed., pp. 279-594.

Páramo, J.A., A. Aranguren, M.. Pérez-Salazar y B. Cuesta (2001): "Antiagregantes plaquetarios". Rev. Medicine Rev. Medicine;8 (53): 2823-2830.

Peter, M., H. Newman, H. y H. Chong (2000): "Heparin induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparine antibodies to platelets and the resultant platelet activation". Blood;96: 188-94. Disponible en URL: http://www.bloodjournal.org (accedido: 14/10/2001).

Rang, H.P., M.M., Dale y J.M. Ritter eds. (1999): "Haemostasis and thrombosis". In Pharmacology. Churchill Livinstone, Edimburgh, 4th. ed., pp. 310-327.

Rocha, E., J. Hermida, C. Panizo y J.A. Páramo (2001): "Tratamiento anticoagulante". Rev. Medicine;8(35):2835-43.

Silverstein, R.L. (1997): "Drugs affecting haemostasis". In Principles of Pharmacology. Basic concepts and clinical applications. Chapter 72 (CD-ROM).

Toledo, T. (1996): "Fármacos inhibidores de la función plaquetaria". Rev. Medicine;7(33):1458-66.

Vademecum Internacional. Edición 2001. MediMedia. SA. Disponible en URL: http://vademecum.medicom.es (accedido: 20/01/2002).

PARTE 3

Fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio

Capítulo 12

Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias

Alicia Zapata Martínez

Asma bronquial

Aspectos farmacológicos del tratamiento del asma bronquial. El asma bronquial es una enfermedad crónica no trasmisible, con una morbilidad en aumento en los últimos años. Constituye un importante problema de salud mundial al que Cuba no está ajena.

Un tratamiento correcto de estos pacientes puede contribuir a disminuir la morbimortalidad y mejorar su calidad de vida.

Epidemiología. El asma afecta entre 5 y 7 % de la población en EE.UU. y Europa. Algunas regiones del mundo como Nueva Zelanda, han reportado prevalencias hasta de 14 %. Los españoles dicen que es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia en su medio, entre 5 y 14 % de su población menor que 44 años padece la enfermedad. En Cuba, la prevalencia del asma es de 8,6 % en adultos y de 14 % en menores que 15 años.

Los datos no abundan en países del tercer mundo (África, Asia y América Latina), pero a pesar de las diferencias en los cuadros de salud, con respecto a las regiones antes mencionadas, es una enfermedad relativamente frecuente, con la que se tropiezan no pocas veces los médicos internacionalistas.

Concepto y fisiopatología

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas de origen no bien precisado. Están involucradas diferentes células inflamatorias como mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos, etc. En algunos individuos, esta inflamación produce obstrucción intermitente y variable de las vías aéreas (disnea, tos e incremento de las secreciones mucosas) casi siempre reversible, a veces espontáneamente, y la mayoría por tratamiento. Se encuentra asociada a una hiperreactividad bronquial a diferentes estímulos.

El desarrollo del asma depende de la interacción de múltiples factores, tanto los que predisponen al padecimiento, como a la aparición de los síntomas. Se aceptan factores genéticos, contaminantes ambientales, enfermedades virales, el humo de tabaco, el bajo peso al nacer, el polvo de casa (ácaros y hongos), condiciones meteorológicas adversas (grado de humedad, presión y temperatura ambiental), medicamentos (ASA), aditivos de ciertos alimentos y se han mencionados, como posibles factores, hasta el contenido de sal de la dieta y la época del año en que se nace.

Se requiere que exista una predisposición para sufrir la enfermedad y luego la acción de otros factores que desencadenen los síntomas (Tabla 12.1).

Tabla 12.1. Principales factores de riesgo en el asma bronquial

Factores predisponentes	Factores causales	Factores contribuyentes	Factores desencadenantes
Atopía (genéticos)	Ácaros domésticos Polen Gases industriales	Tabaquismo Polución ambiental	Alergenos Contaminación ambiental Infecciones virales Ejercicio Cambios climáticos

El porqué de la inflamación no está muy claro. Se sabe que la interacción de un alergeno con su IgE específica, en la superficie de un mastocito, resulta en la activación de este y la liberación de diversas sustancias con acción inflamatoria (Fig. 12.1).

De forma inmediata se liberarán sustancias preformadas y contenidas en gránulos intracelulares como histamina, FNT, proteasas y heparina.

En pocos minutos aparecen y son liberadas sustancias derivadas de lípidos de la membrana como prostaglandinas y leucotrienos (B_4, C_4 y D_4) y el factor de agregación plaquetario (FAP).

Después de algunas horas harán su aparición las IL (1, 3, 4, 5, 6 y 8) y más FNT.

Como resultado de la liberación de todas estas sustancias, hay vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular y de la migración celular (linfocitos, eosinófilos y macrófagos principalmente). Estas células liberarán también sus propios mediadores que incrementan la respuesta inflamatoria.

La inflamación en el paciente asmático se caracteriza por una hiperreactividad bronquial (sensibilidad aumentada a diversos estímulos como olores fuertes, el aire frío, sustancias químicas, etc.), que la diferencia de la inflamación que aparece en otras situaciones. Esta inflamación crónica determina, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial (que a su vez produce también liberación de sustancias proinflamatorias), aumento del tono parasimpático (que incrementa la broncoconstricción), infiltración celular, liberación de citocinas con daño y pérdida de epitelio. Esta pérdida de epitelio ocasiona que los receptores de las fibras C queden expuestos a las sustancias irritantes y ello se cree, constituye la base de la hiperreactividad bronquial.

Otras sustancias consideradas como proinflamatorias y que también aparecen tardíamente son la adenosina, él óxido nítrico y algunos neuropéptidos.

Al analizar lo antes expuesto es fácil comprender que aquellos medicamentos, que actúen sobre un solo mediador, no son útiles en el tratamiento pues son múltiples los implicados.

Se habla de 2 fases (algo arbitrarias) en el desarrollo del ataque de asma. Una inmediata o temprana y otra tardía. En algunos pacientes, solo se hace evidente la primera, pero esta división facilita la comprensión de los cambios fisiopatológicos y la acción de los principales medicamentos empleados en el tratamiento del asma bronquial.

Hoy día en la terapéutica del asma bronquial se identifican 2 grupos de medicamentos (Tabla 12.2).

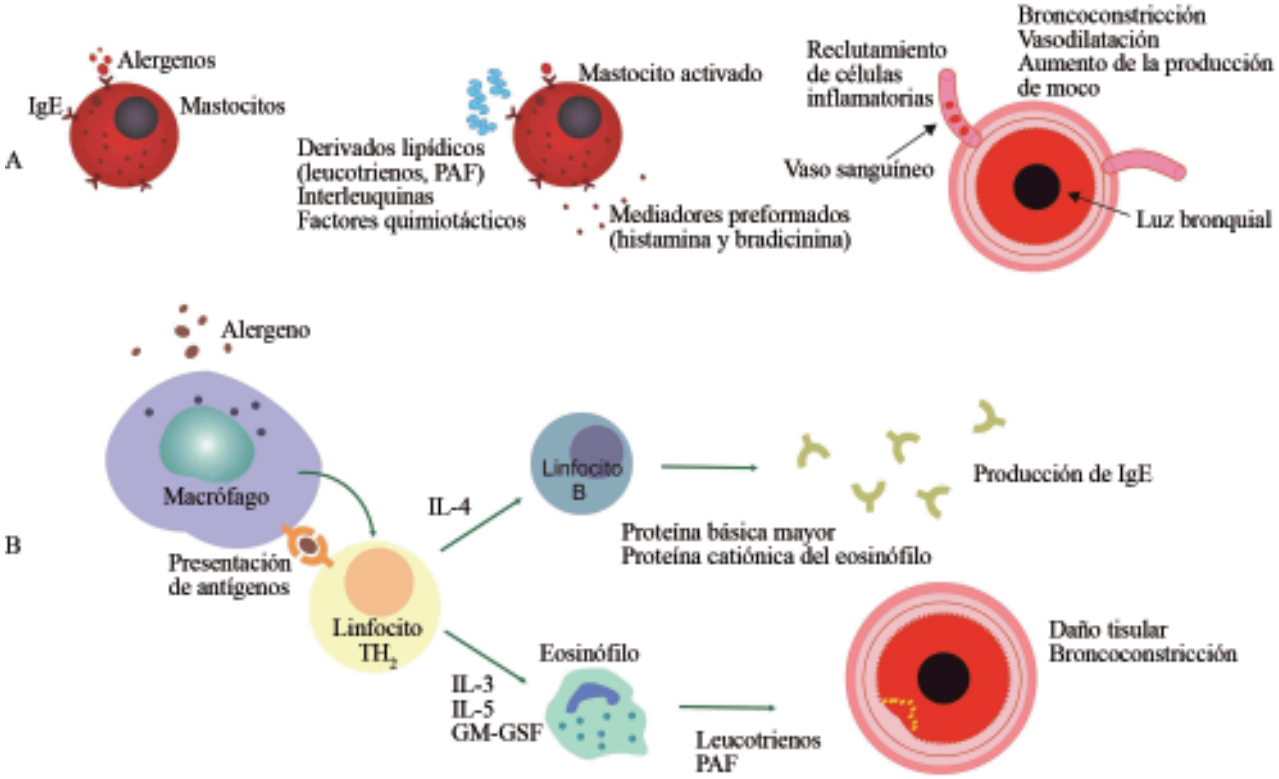


Fig. 12.1. Células y mediadores químicos involucrados en la reacción inflamatoria en pacientes con asma bronquial. A. Respuesta temprana (humoral). B. Respuesta tardía (hística).

Tabla 12.2. Medicamentos de uso frecuente en el tratamiento ambulatorio del asma bronquial

Medicamento	Vía	Dosis adulto	Uso
Antiinflamatorios			
Dipropionato de beclometasona	Inhalado	400-800 µg/día	Profiláctico
Prednisona	Oral	40-60 mg/día por 7-14 días	Sintomático
Cromoglicato de sodio	Inhalado	4 cápsulas/día u 8 *puff*/día	Profiláctico
Broncodilatadores			
Salbutamol	Inhalado	A demanda no más de 800 µg/día	Sintomático
Salmeterol	Inhalado	100 µg/día en una o dos dosis	Prevención de síntomas nocturnos
Teofilina (liberación sostenida)	Oral	300-800 mg/día	Prevención de síntomas nocturnos
Bromuro de ipratropio	Inhalado	A demanda no más de 320 µg/día	Sintomático

Grupos de medicamentos en la terapéutica del asma bronquial:

1. Broncodilatadores:
   a) Agonistas beta-2 (salbutamol, terbutalina y salmeterol).
   b) Xantinas (teofilina).
   c) Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio).
2. Antiinflamatorios:
   a) Cromoglicato de sodio.
   b) Nedocromil.
   c) Glucocorticoides inhalados y sistémicos (v.o. e i.v.)
   d) Antagonistas de los leucotrienos (zileuton y montelukast).

Los broncodilatadores son efectivos en revertir el broncospasmo de la fase temprana.

Los antiinflamatorios inhiben o previenen la respuesta inflamatoria en ambas fases, por lo tanto, son útiles tanto en el tratamiento del ataque agudo, como en la prevención de los síntomas. Esta generalización solo es válida para los glucocorticoides.

En los últimos años los avances en el conocimiento del asma como enfermedad y de los medicamentos más empleados en su tratamiento pueden resumirse en:

1. Las evidencias diagnósticas de que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa bronquial, y la importancia del uso de los antiinflamatorios tanto en la prevención de los síntomas (donde descansa el tratamiento profiláctico), como en el tratamiento sintomático (glucocorticoides).
2. La posible relación entre el consumo de los agonistas beta-2 inhalados y la mortalidad por asma.
3. La tendencia a que el paciente tenga un papel más activo en el control de sus síntomas (broncodilatadores a demanda, autoevaluación del flujo pico, etc.).

La conducta adoptada por la mayoría de los países para el tratamiento del asma bronquial a partir de 1990, se basa en el uso de broncodilatadores a demanda (salbutamol inhalado), en pacientes con síntomas ligeros y poco frecuentes (Tabla 12.3). En caso de que requieran un uso diario de broncodilatadores, se recomienda indicar de forma profiláctica, corticoides inhalados (dipropionato de beclometasona o budesonide preferiblemente), el cromoglicato de sodio o el nedocromil. En caso de que no resuelvan o no toleren los anteriores, los antagonistas de los leucotrienos pueden ser una opción (Tabla 12.4).

Tabla 12.3. Clasificación del asma bronquial atendiendo a la frecuencia e intensidad de los síntomas y al grado de afección de la función pulmonar

Categoría	Síntomas	Función pulmonar
Severa persistente	Síntomas continuos con exacerbaciones frecuentes y actividad física limitada	FEV1/PEFR menor que 60 % de lo esperado
Moderada persiste	Síntomas diarios y exacerbaciones por lo menos 2 veces a la semana	FEV1/PEFR entre 60 y 80 % de lo esperado comprometiendo actividad física
Leve persistente	Síntomas frecuentes pero no diarios Exacerbaciones pueden afectar la actividad física	FEV1/PEFR por lo menos igual a 80 % de lo esperado
Leve intermitente	Asintomático y con FEV1/PEFR normal en períodos entre exacerbaciones. Exacerbaciones de variada intensidad y corta duración	FEV1/PEFR mayor que 80 % de lo esperado

Tabla 12. 4. Tratamiento del asma bronquial de acuerdo con la clasificación del paciente por la frecuencia e intensidad de los síntomas y grado de afectación de la función pulmonar

Asma intermitente	Uso de agonistas beta-2 inhalados de corta duración a demanda (cuando haya síntomas)
Asma persistente ligera	Agonistas beta-2 inhalados de corta duración a demanda (cuando haya síntomas) Uso regular de corticoides inhalados (beclometasona 250-500 mcg/día) o en niños y jóvenes menores de 20 años, probar con cromoglicato de sodio 20 mg cada 6-8 h por 4 o 6 semanas antes de comenzar con el corticoide inhalado. Los antagonistas de los leucotrienos pueden ser una alternativa
Asma persistente moderada	Agonistas beta-2 inhalados de corta duración a demanda (cuando haya síntomas) Uso regular de corticoides inhalados en dosis altas (beclometasona 500-1 000 mcg/día) También pudiera ser, corticoides inhalados en dosis bajas y añadir un agonista inhalado beta-2 de larga duración, cada 12 h o al acostarse, sobre todo si hay predominio de síntomas nocturnos (beclometasona 200-800 mcg/día más salmeterol 100 mcg/día)
Asma persistente grave	Corticoides inhalados en dosis altas y broncodilatadores de larga duración En algunos pacientes se puede emplear teofilina (liberación sostenida) Pueden ser necesarios corticoides orales

Objetivos del tratamiento

Los objetivos generales del tratamiento son impedir la limitación física, social y laboral, mejorar los síntomas y la función pulmonar, reducir la asistencia a cuerpo de guardia y los ingresos hospitalarios, así como disminuir el consumo de broncodilatadores de corta duración. Todo esto se debe lograr con un mínimo de RAM y con un costo sanitario razonable.

Administración de fármacos por aerosol

La aplicación local de medicamentos en los pulmones se logra por medio de los aerosoles y constituye hoy día la vía de elección en pacientes asmáticos, por tener la mejor relación beneficio/riesgo. El medicamento alcanza concentraciones altas en los pulmones, con poca concentración sistémica, lo que disminuye la posible aparición de RAM generales. Más de 90 % de los pacientes asmáticos pueden ser tratados con aerosoles solamente.

Por la importancia de esta vía de administración en los pacientes asmáticos se resumirán algunas características relevantes de esta (Fig. 12.2).

Se conocen varios factores que influyen de forma importante en la efectividad de esta vía:

1. Tamaño de la partícula. Este es un factor de extrema importancia para la administración de fármacos por esta vía. Las partículas mayores de 10 mc tienden a depositarse en la cavidad bucal y en las paredes de la faringe, no alcanzando las vías aéreas inferiores. Las muy pequeñas, menores que 0,5 mc, llegan hasta los alvéolos pero son exhaladas en el aire espirado sin depositarse. El tamaño ideal para ser inhaladas y que alcancen y se depositen en pulmón, bronquíolos y vías aéreas menores es de 1 a 5 mc. Los sistemas por lo regular no generan las partículas de forma uniforme.
2. Tipo y diseño del dispositivo para la inhalación. Los dispositivos disponibles son los inhaladores de dosis fijas y los nebulizadores. Los nebulizadores se prefieren cuando los pacientes tienen poca capacidad inspiratoria, como es el caso de las exacerbaciones graves (ataques severos y estado de mal asmático). Necesitan de personal entrenado y de equipos más pesados y caros. Tienen la ventaja de que no es necesario la coordinación de la maniobra mano-respiración, y se pueden administrar por mascarilla, lo que es más cómodo en niños y ancianos. Los inhaladores en dosis fijas son portátiles y baratos. Se pueden acoplar con unos dispositivos (cámaras espaciadoras) que actúan como depósito del fármaco, y disminuyen la necesidad de inspirar de forma coordinada con el inhalador (Fig. 12.3). También es menor la cantidad de medicamento que se deposita en la boca, lo que es de especial importancia cuando se administran corticoides inhalados. Las cámaras espaciadoras decrecen la velocidad de las partículas suministradas por el inhalador de forma que las de mayor tamaño se depositan en ella y no llegan a la boca. Recordar que mientras menor es

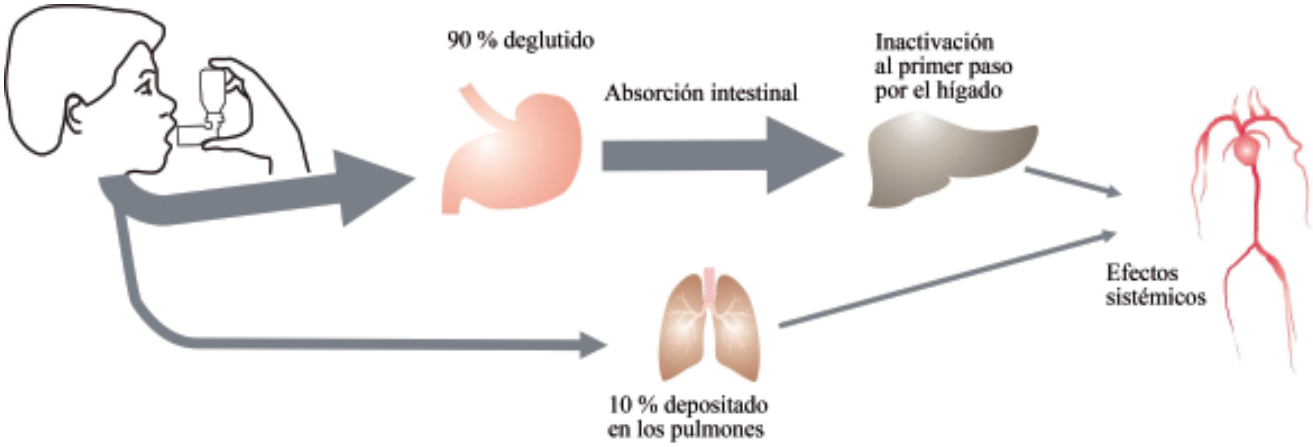


Fig. 12.2. La vía inhalatoria, de preferencia en el tratamiento del paciente asmático.

el diámetro de la partícula mayor es la probabilidad de que alcancen las vías aéreas más pequeñas. Los gases clor-flúorcarbonados, que se emplean como propelentes, contaminan el ambiente y hay una tendencia mundial a disminuir su uso. Con el propósito de solucionar lo anterior están los inhaladores de polvo seco *(spinhaler*, *diskhaler* y *turbhaler*), pero que no todos los pacientes aprenden y lo logran manejar adecuadamente. Aspectos sobre estos inhaladores pueden revisarlos en el tema de Vías de administración y Formas farmacéuticas del texto de *Farmacología General*.

3. Frecuencia respiratoria y apnea. Se recomienda inspirar en forma profunda y lenta y retener el aliento durante 5 o 10 s. Si el paciente tiene una dificultad respiratoria importante y poco entrenamiento, siempre no alcanza a realizarla de forma que el medicamento llegue en las cantidades necesarias al árbol bronquial. Alrededor de 50 % de un grupo de pacientes asmáticos de diferentes grados de severidad, estudiados en un área de salud en Cuba, no realizaban adecuadamente la maniobra y en especial estos aspectos aquí señalados.

Resumiendo los pasos para lograr una buena inhalación desde un dispositivo presurizado en dosis fijas son:

1. Agitar el frasco.
2. Realizar una espiración forzada.
3. Colocar correctamente los labios alrededor de la boquilla.
4. Coordinar adecuadamente la inspiración y la compresión manual del inhalador.
5. Retener el fármaco (apnea).

Broncodilatadores

Agonistas beta 2 adrenérgicos

Los agonistas beta-2 adrenérgicos, de uso clínico en el asma bronquial y la EPOC son:

1. Adrenalina.
2. Isoprenalina.
3. Salbutamol.
4. Terbutalina.
5. Salmeterol.

En este capítulo solo se refieren a su utilidad en el tratamiento del asma bronquial y la EPOC.

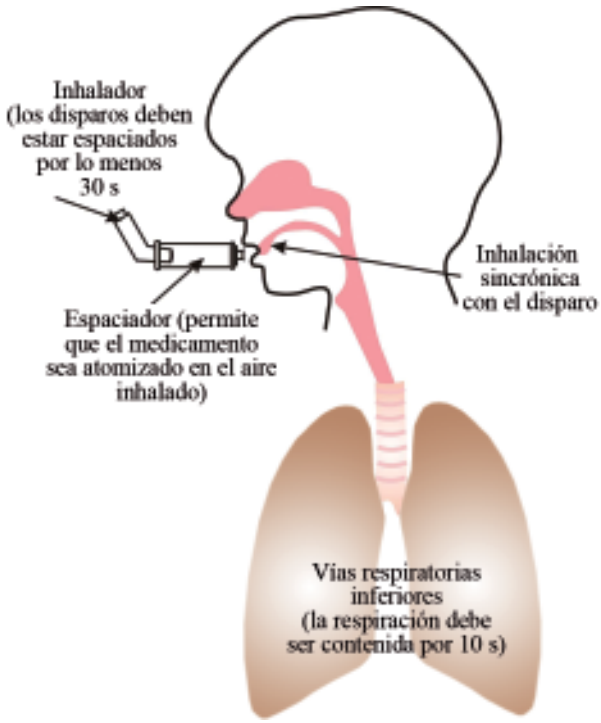


Fig. 12.3. Inhalador en dosis fijas con cámara espaciadora.

Todos los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos provocan relajación de la musculatura lisa bronquial y por lo tanto, broncodilatación. Esta se debe a un incremento de los niveles intracelulares de AMP cíclico al ser estimulada la adenilciclasa (estímulo de receptores beta-2). Por la posibilidad de disponer de sustancias con acción específica sobre los receptores beta-2 bronquiales (salbutamol, terbutalina y salmeterol) y la administración por vía inhalatoria, suelen ser bien tolerados, siempre que no se rebasen las dosis recomendadas.

Los agonistas betaadrenérgicos pueden ser; no selectivos, es decir, estimulan los receptores alfa, beta-1 y beta-2 (adrenalina) o beta-1 y beta-2 (isoproterenol) o selectivos (salbutamol, terbutalina, salmeterol y otros), que solo actúan sobre los receptores beta-2, siempre que no se superen las dosis terapéuticas. Los primeros son los más antiguos y hoy día están prácticamente en desuso.

La adrenalina y el isoproterenol no se recomiendan en la actualidad; en primer lugar, por los efectos colaterales, especialmente cardiovasculares, derivados de la falta de especificidad y además, por la escasa duración del efecto, debido a sus características farmacocinéticas.

En algunas ocasiones la adrenalina se emplea por vía s.c. en personas jóvenes sin trastornos cardiovasculares, o que por algún motivo no puedan recibir los agonistas específicos por aerosol.

Los agonistas beta-2 específicos como el sabutamol y la terbutalina tienen eficacia inmediata en un ataque agudo y/o grave de asma. Su empleo regular no se acepta porque como ya se ha explicado, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica y por lo tanto, los antiinflamatorios son los fármacos de elección para el tratamiento profiláctico (evitar los síntomas).

Son también fármacos seguros y eficaces para evitar el asma inducida por el ejercicio.

Acciones farmacológicas útiles en el tratamiento del asma bronquial:

1. Producen relajación de la fibra lisa bronquial, por estímulo de los receptores beta-2 del músculo liso bronquial y provocan broncodilatación. Se comportan como un antagonista del calcio fisiológico. La relajación se produce independientemente del espasmógeno actuante.
2. Inhiben la liberación de mediadores de la inflamación desde las células cebadas (FNT e histamina).
3. Incrementan la actividad mucociliar y favorecen la excreción del mucus.

Es oportuno aclarar que se ha demostrado que a pesar de que los agonistas beta inhiben la liberación de mediadores de la inflamación, su administración (por cualquier vía) no disminuye la hiperreactividad bronquial. Por esta razón, se prefieren los antiinflamatorios para el tratamiento crónico y los agonistas beta se reservan exclusivamente, para el tratamiento sintomático.

En cuanto a los agonistas selectivos de los receptores beta-2 se pueden clasificar atendiendo a la duración de su acción en:

1. Agonistas beta-2 de corta duración: el salbutamol y la terbutalina que tienen un inicio de acción rápido (pocos minutos), con un efecto máximo alrededor de los 30 min y una duración entre 4 y 6 h. Se recomienda su empleo a demanda, según las necesidades del paciente (para control de los síntomas), sin sobrepasar los 800 μg /día en el caso de los inhaladores a dosis fijas. El rebasar las dosis recomendadas incrementa las reacciones adversas por pérdida de la especificidad. El peligro mayor de estos compuestos, es la tendencia que tienen los pacientes a la automedicación por períodos prolongados y el agravamiento de los síntomas. Es recomendable educar a los pacientes en el conocimiento de su enfermedad para reclamar la ayuda médica a tiempo. Entre las posibles causas de muerte por asma en los últimos tiempos, se señala la asistencia tardía de los pacientes a los cuerpos de guardia, por automedicación con agonistas betaadrenérgicos.
2. Agonistas beta-2 específicos de larga duración: como ejemplo, el salmeterol que se administra por inhalación, posee un inicio de acción lento y una duración de 12 h. No es útil para el tratamiento del broncospasmo agudo. A diferencia de los de corta duración se emplea de forma regular (2 bocanadas/2 veces al día). En la actualidad se recomienda su uso en pacientes con asma nocturna moderada, asociado a dosis bajas de corticoides inhalados (Tablas 12.2 y 12.4).

Reacciones adversas. Entre las más frecuentes que aparecen con el uso de los agonistas selectivos beta-2 adrenérgicos en el asma bronquial están; tremor (por estímulo de los receptores beta-2 localizados en músculo esquelético), palpitaciones y taquicardia refleja por vasodilatación arterial. El nerviosismo y la cefalea no son raros.

Cuando se emplea la vía i.v. (poco frecuente) o la vía inhalatoria en dosis altas por períodos prolongados puede aparecer; hipopotasemia, hiperglucemia,

trastornos graves del ritmo cardíaco y disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

Para los agonista beta-2 de larga duración se habla de incremento del riesgo de muerte por asma, aspecto aún por determinar.

Vías de administración. Inhalatoria, oral e i.v. en el caso del salbutamol. La terbutalina puede ser inhalatoria y oral. El salmeterol solo por vía inhalatoria.

Formas de presentación y dosis. Salbutamol; inhalador de dosis fijas que entrega 100 μg por *puff* o bocanada. Las dosis son de 1 a 2 bocanadas según necesidad. Preferible no sobrepasar las 8 en el día.

Soluciones para nebulizadores a 0,1 y 0,5 %. Para aerosoles por nebulizador se recomienda 2,5 a 5 mg disueltos en 2 mL de solución salina por dosis, cada 4 o 6 h. Puede acortarse el intervalo entre dosis en pacientes con ataques severos, con compromiso para la vida, hasta que seda el broncospasmo. En niños 0,15/mg/kg/dosis, sin sobrepasar la del adulto.

Para la v.o. se puede encontrar; jarabe con 2 mg/5 mL y tabletas de 2 mg. Las dosis recomendadas son de 2 a 4 mg cada 6 u 8 h en adultos y 0,1 mg/kg por dosis (máximo 2 mg/dosis) cada 6 u 8 h en niños.

El salmeterol se presenta en inhaladores en dosis fijas que entregan 25 o 50 μg/bocanada o *puff*. Las dosis habituales son de 1 o 2 bocanadas cada 12 h (100 μg/día). En algunas ocasiones se pueden prescribir hasta 200 μg/día.

Metilxantinas

Las 3 metilxantinas de uso humano son la cafeína, la teobromina y la teofilina. La cafeína y la teofilina son constituyentes del café y el té, bebidas de consumo social frecuente en la población y la teobromina de la cocoa. Las bebidas con sabor a cola casi siempre contienen cantidades importantes de cafeína.

La xantina que ha tenido uso clínico es la teofilina. Esta se emplea en medicina combinada con la etilendiamina para incrementar su solubilidad y se conoce como aminofilina.

Hace más de 200 años William Withering recomendaba ingerir una tasa de café fuerte para aliviar los síntomas agudos del asma. Hoy día ha disminuido considerablemente la importancia de la teofilina en el tratamiento del asma bronquial. Está relegada a medicamento de segunda línea (Tabla 12.4) por sus características farmacocinéticas ($t_{½}$ muy variable e interacciones medicamentosas) y sus RAM muy frecuentes dependientes de la dosis (estrecha ventana terapéutica), al tratamiento de pacientes con síntomas predominantemente nocturnos (preparados de liberación sostenida). En algunos países como Cuba, también se emplea en el tratamiento de las crisis severas y en el estado de mal asmático (discutido por muchos) después de los agonistas beta-2 y con las precauciones debidas (administración i.v. lenta, antecedentes de administración de aminofilina en el paciente, etc.).

En algunos textos y revisiones pueden encontrarse que defienden el uso de la teofilina, las razones que aducen son: posible acción antiinflamatoria que pudiera aparecer en bajas dosis (concentraciones plasmáticas de solo 5 μg/mL) y el bajo costo de esta, lo que sería de especial interés en países pobres.

Acciones farmacológicas generales. Todas las xantinas estimulan el SNC, el músculo cardíaco y el estriado en general, tienen una acción diurética débil y relajan el músculo liso especialmente el de los bronquios y producen broncodilatación. Esta última acción es clínicamente válida solo para la teofilina.

Acciones farmacológicas de la teofilina en el asma bronquial. Relaja el músculo liso bronquial. Acción más débil y de inicio más lento que la de los agonistas beta-2 inhalados; disminuye liberación de mediadores desde las células cebadas y eosinófilos sensibilizados; se ha afirmado que puede disminuir la respuesta de la fase tardía en el asma bronquial pero no la hiperreactividad de esta; incrementa la actividad mucociliar; puede disminuir los requerimientos de corticoides orales en pacientes con asma persistente corticoide dependiente y mejora la contractilidad del diafragma y la fatiga diafragmática en seres humanos, especialmente en pacientes con EPOC y en estado de mal asmático según algunos.

Mecanismo de acción. No se conoce bien, se dice de: la inhibición de la fosfodiesterasa, enzima encargada de la degradación del AMPc y por lo tanto incrementaría las concentraciones de AMPc intracelular. Esto explicaría la disminución de la liberación de las sustancias espasmógenas y proinflamatorias celulares y la relajación del músculo liso bronquial, con la broncodilatación y la posible acción antiinflamatoria. Las concentraciones necesarias para inhibir esta enzima son superiores a las que se alcanzan en el tratamiento del asma bronquial, luego no es posible aceptar este mecanismo; también se ha dicho que actúa como antagonista competitivo de los receptores de la adenosina. Se sabe que la emprofilina, inhibidor de la fosfodiesterasa, familia de la teofilina y más potente como broncodilatador, no antagoniza los receptores de la adenosina. Otras acciones como la

diurética, sí parecen estar relacionadas con el bloqueo de los receptores de la adenosina; la interacción con proteínas reguladoras de los nucleótidos de guanina (proteína-G); el incremento de la liberación de catecolaminas; la disminución de las concentraciones de calcio intracelular disponible; los efectos sobre el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana (disminución de la liberación de leucotrienos y de prostaglandinas) y la acción antiinflamatoria en bajas dosis, la cual es motivo de controversia todavía.

Tantas teorías ponen en evidencia que el mecanismo celular preciso por el cual es útil en el asma no se conoce, es decir por qué produce la relajación del músculo liso bronquial y la posible acción antiinflamatoria.

Características farmacocinéticas. Son una de las limitantes del uso clínico de la teofilina; la variabilidad individual del metabolismo y la ventana terapéutica pequeña, que da lugar a un margen de seguridad pequeño, son dificultades evidentes para su empleo en pacientes asmáticos.

Se absorbe bien desde el TGI. Se metaboliza en el hígado y solo 5 a 15 % se elimina por la orina sin modificar. El $t_{½}$ en adultos es de 8 a 9 h, menor en niños y mayor en recién nacidos, prematuros y ancianos. Existen diferencias importantes en el $t_{½}$ de eliminación, tanto entre individuos, como en un mismo sujeto en diferentes situaciones.

El $t_{½}$ puede prolongarse en pacientes con insuficiencia cardíaca, daño hepático y durante infecciones virales agudas. Se acorta en los fumadores y cuando se ingieren comidas ricas en proteínas.

Un número importante de medicamentos pueden afectar las concentraciones plasmáticas de la teofilina. Las sustancias que incrementan la actividad de las enzimas del citocromo P-450 como la rifampicina, fenobarbital, difenilhidantoína y carbamazepina, disminuyen las concentraciones en plasma de este fármaco. Por el contrario, las que inhiben al P-450 incrementarán las concentraciones de teofilina en sangre (eritromicina, ciprofloxacina, bloqueadores de los canales de calcio y cimetidina).

Los preparados orales de teofilina de corta duración, alcanzan las concentraciones máximas alrededor de las 2 h y los de liberación sostenida, entre 8 y 12 h en dependencia del producto. Existen grandes diferencias en la velocidad de la absorción y la afectación de esta por alimentos entre los preparados de los diferentes laboratorios farmacéuticos, por lo que hay que ser cuidadosos al respecto.

Reacciones adversas. Las principales aparecen en el SNC, el aparato cardiovascular y el TGI y son dependientes de las concentraciones sanguíneas. Algunas como la anorexia, las náuseas y el nerviosismo aparecen a las concentraciones terapéuticas (10 a 20 μg/mL). También puede ocasionar frecuentemente cefalea, vómitos, taquicardia, insomnio, irritabilidad y falta de atención en los niños por lo que puede disminuir el rendimiento escolar.

Las arritmias graves y las convulsiones aparecen casi siempre en dosis tóxicas. La administración i.v. rápida de teofilina (menos de 20 min) puede ocasionar trastornos severos del ritmo cardíaco y muerte, por esto se debe administrar siempre lentamente.

Vías de administración. Se puede administrar por v.o., la vía rectal se rechaza por presentar una absorción impredecible (errática) y por la gran incidencia de proctitis. También se administra por vía i.v. lenta.

Formas de presentación y dosis. Tabletas de corta duración para administración oral de 170 mg. Tabletas de liberación sostenida con duraciones entre 12 y 24 h y contenido de acuerdo con el fabricante. Ampollas de 250 mg/10 mL.

Dosis. La dosis de teofilina de liberación sostenida es de 300 a 800 mg/día (adultos), repartida en 1 o 2 tomas al día, en dependencia del fabricante. Para niños mayores de un año de 12 a 20 mg/kg/día sin pasar de 800 mg/día. Se recomienda comenzar con dosis bajas e ir incrementando hasta alcanzar la dosis terapéutica en el paciente.

Las tabletas de corta duración y los supositorios no se aconsejan.

Por vía i.v. tanto niños como adultos comenzar con 6 mg/kg (a una concentración de 25 mg/mL) en no menos de 20 min. Después se puede continuar con una infusión continua en dosis de 0,45/mg/kg/h en adultos y entre 0,8 y 1 mg/kg/h en niños menores de 12 años. Si no se puede realizar la infusión continua por cualquier motivo, se recomienda administrar entre 4 y 6 mg/kg en 20 min cada 6 h.

De ser posible es recomendable determinar las concentraciones plasmáticas y mantenerlas entre 10 y 15 mg/mL que son concentraciones seguras y eficaces.

Anticolinérgicos

Desde hace muchos años los anticolinérgicos se han empleado en el tratamiento del asma bronquial. En Cuba existe el antecedente de pacientes asmáticos que aspiraban el humo y tomaban cocimientos de hojas o flores de la campana (*Datura stramonium L*) para aliviar las crisis de asma. La campana contiene alcaloides de acción anticolinérgica.

Uno de los inconvenientes principales para el uso de anticolinérgicos en el tratamiento del asma, radicaba en los efectos colaterales y la vía de administración de los preparados disponibles. En la década de los años 70 a 80 del siglo XX surgió el bromuro de ipratropio (BI), un fármaco con acción anticolinérgica y que se puede administrar por vía inhalatoria. Unido a lo señalado, está la observación de que las vías parasimpáticas pueden tener un papel relativamente importante en el broncospasmo de algunos pacientes asmáticos, especialmente en el producido por agentes irritantes.

El bromuro de ipatropio es un derivado cuaternario de la n-isopropil-atropina. Es un antagonista inespecífico de los receptores muscarínicos (M).

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. Bloquea los receptores M3 localizados en el músculo liso bronquial provocando broncodilatación, disminuye la secreción de *mucus* e incrementa la actividad mucociliar. Estas acciones son menos potentes que las de los agonistas beta-2 específicos. No tiene acción en la fase tardía del asma, lo que carece de acción específicos antiinflamatoria, tampoco disminuye la hiperreactividad bronquial. No tiene acción antinflamatoria porque no actúa en la fase tardía

Se ha señalado una acción sinérgica con los agonistas beta-2 que puede tener utilidad clínica (incrementa el efecto y prolonga la acción) en los ataques ligeros, moderados o severos de asma bronquial y en pacientes con EPOC.

Su principal uso médico es en el tratamiento de la EPOC y en pacientes asmáticos que no respondan a los agonistas beta-2, es decir es un medicamento de segunda línea en el asma bronquial.

Características farmacocinéticas. Tiene un inicio de acción lento. El efecto máximo se alcanza después de 30 min y la duración de la acción es alrededor de 3 a 5 h. En algunos casos puede prolongarse hasta 8 h. No se absorbe por el tracto digestivo y muy poco en la mucosa bronquial.

Reacciones adversas. Es seguro y bien tolerado. Lo que con más frecuencia aparece es boca seca y en ocasiones irritación faríngea. Los síntomas por bloqueo colinérgico sistémico (incremento de la FC, retención urinaria y constipación) son raros.

Vías de administración. Inhalatoria.

Formas de presentación y dosis. Inhaladores a dosis fijas que entregan 40 μg/*puff* y solución para nebulizadores con 0,25 mg/mL.

El inhalador en dosis fijas se usa a demanda 80 μg/dosis sin pasar de 320 μg/dia. En adultos, el nebulizador con aire comprimido se puede administrar 0,5 mg/dosis cada 30 min hasta 3 dosis.

Antiinflamatorios en el asma bronquial

Entre los antiinflamatorios en el asma bronquial se encuentran:

1. Cromoglicato de sodio.
2. Nedocromil.
3. Glucocorticoides.

Cromoglicato de sodio y nedocromil

El cromoglicato de sodio se sintetizó en 1965 a partir de una cromona obtenida de la Ammi visnaga, planta empleada por los antiguos egipcios por sus propiedades espasmolíticas.

De forma puramente accidental se probó y se demostró su eficacia en humanos con asma bronquial sin que se realizara un estudio previo en animales.

La eficacia del del cromoglicato hoy día se discute y la OMS valora su retirada del listado de medicamentos esenciales.

Acciones y mecanismo de acción. El cromoglicato de sodio y el nedocromil (compuesto relacionado) no tienen acción broncodilatadora. Si se administran profilácticamente pueden reducir tanto la fase temprana como la tardía de la respuesta asmática. Disminuyen la hiperreactividad bronquial.

Son efectivos en el asma inducida por ejercicio, por agentes irritantes (sustancias químicas, contaminantes ambientales, etc.) y por antígenos. Una tercera parte de los asmáticos no responden al tratamiento con estos fármacos, pero es imposible predecir quiénes se beneficiarán. Se conoce que los niños y los jóvenes menores de 20 años responden mejor al tratamiento. Se necesitan 6-8 semanas para obtener una buena respuesta, luego no se debe desistir su uso hasta que transcurra este tiempo. Su indicación es en la prevención de los síntomas (profiláctico).

El *mecanismo de acción* no se conoce bien. En un inicio se pensó que actuaban disminuyendo la liberación de sustancias espasmógenas desde los mastocitos sensibilizados. Hoy se conoce que esta no es la razón principal, ya que existen otras sustancias tanto o más potentes, que poseen este efecto y no son útiles en el tratamiento del asma bronquial.

Se plantea que afectan los canales de cloruro y por lo tanto, disminuyen la excitabilidad de las membranas en algunas células. Ello ocurre, especialmente, en células nerviosas que inervan vías aéreas, en mastocitos que disminuyen la liberación de mediadores en la fase temprana de la respuesta antígeno-anticuerpo, y en los eosinófilos, con la disminución de la respuesta inflamatoria a la inhalación de alergenos. La inhibición de la degranulación de mastocitos ocurre, de manera exclusiva, en pulmón humano y de monos, pero no en la piel.

En resumen, sus efectos profilácticos son la consecuencia de la inhibición de la descarga de mediadores de la inflamación provenientes de diversos tipos celulares, así como de la disminución en él numero de células infiltrantes.

Características farmacocinéticas. Prácticamente no se absorbe en el TGI ni por los pulmones. Solo pasa a la circulación 10 % de la dosis administrada por vía inhalatoria. Este fármaco absorbido es eliminado sin modificar, por la bilis y por la orina. El $t_{½}$es de 90 min.

Reacciones adversas. El cromoglicato de sodio y el nedocromil son fármacos seguros. Los efectos adversos son pocos e infrecuentes. Raramente se observan, broncospasmo, edema laríngeo, cefalea, erupciones cutáneas y náuseas.

Las más frecuentes son la tos e irritación de las vías aéreas superiores. El nedocromil tiene el inconveniente de poseer un mal sabor.

Vías de administración. El cromoglicato de sodio se administra por vía inhalatoria. También se puede administrar (en preparados adecuados), de forma tópica en la conjuntiva ocular y en la mucosa nasal, para el tratamiento de la conjuntivitis y la rinitis alérgicas respectivamente.

Formas de presentación. El cromoglicato de sodio se puede encontrar como aerosol presurizado en dosis fijas (5 mg/*puff)*, inhaladores de polvo seco (*spinhaler*, con cápsulas de 20 mg) y solución para nebulizadores (ampolletas de 20 mg). También se pueden encontrar colirios y gotas nasales en soluciones a 4 %.

Dosis. 1 o 2 puff o una cápsula (20 mg) cada 6 u 8 h por períodos no inferiores a 6 u 8 semanas.

Glucocorticoides

Se emplean en el tratamiento del asma bronquial desde comienzos de la década de los años 50 del siglo XX. El incremento de los conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y el surgimiento de preparados que se pueden administrar por vía inhalatoria y poco absorbibles, los colocaron desde 1990 en la primera línea del tratamiento del asma (Tabla 12.4).

Al igual que el cromoglicato de sodio y sus similares, son agentes antiinflamatorios en el tratamiento del asma. Los glucocorticoides son más potentes y pueden administrarse además por vía sistémica. Son útiles tanto en el tratamiento de los síntomas como profilácticos. Es bueno tener presente que el cromoglicato de sodio tiene como ventaja su seguridad pero solo es de uso profiláctico.

Los glucocorticoides inhalados se emplean en el tratamiento profiláctico en el asma ligera a moderada y los sistémicos para las exacerbaciones agudas y en el asma intensa crónica (Tabla 12.4). Aunque en las guías para el tratamiento del asma bronquial con frecuencia se encuentra, la recomendación de ante un asma que empeora (deterioro del flujo pico espiratorio o incremento de la severidad y/o frecuencia de los síntomas) se doblen las dosis del corticoide inhalado que está recibiendo el paciente, antes de recurrir a los corticoides orales, no existen evidencias de la efectividad de esta conducta y es más, un ensayo clínico a doble ciegas, cuyo objetivo principal era evaluar esta conducta terapéutica, no encontró diferencias entre el grupo que dobló la dosis del corticoide inhalado y el que utilizó un inhalador de placebo para doblar la dosis, en cuanto al consumo de prednisona oral de rescate.

Acciones de los glucocorticoides en el ataque agudo de asma bronquial

Se puede decir que un ataque agudo de asma es aquel en el que los síntomas empeoran rápidamente, existe peligro potencial para la vida y no mejora después de administrar 2 dosis de agonistas beta-2 en aerosol y/o broncodilatadores i.v. Existen variables clínicas más precisas para su definición que pueden encontrarse en un tratado de medicina interna.

Hoy día se dice que todo paciente en ataque agudo de asma debe ser tratado con glucocorticoides sistémicos. Se señala que la incorporación tardía de estos, en el tratamiento de los pacientes, es una de las principales causas del incremento de la mortalidad por asma en el mundo, en los últimos años.

La eficacia de los glucocorticoides en el asma dependerá de:

1. La dosis diarias y de la frecuencia de administración.
2. De la técnica inhalatoria (solo en uso profiláctico).
3. Del tiempo de tratamiento.

Son capaces de:

a) Acelerar la mejoría de la función pulmonar.
b) Disminuir la necesidad de hospitalización la duración de esta.
c) Disminuir las recaídas.

El principal inconveniente de los corticoides en el ataque agudo de asma es la demora en su inicio de acción. La mejoría de la función pulmonar aparece a las 6 u 8 h, es independiente de si la administración es oral o i.v. Esto se debe a que están involucrados mecanismos nucleares de inducción de síntesis de proteínas.

De forma resumida se puede decir que los glucocorticoides:

1. Disminuyen el cúmulo de células inflamatorias, sobre todo de eosinófilos.
2. Disminuyen la liberación de mediadores (leucotrienos, prostaglandinas, IL, FNT, FAP, etc.) y la permeabilidad vascular.
3. Restablecen la respuesta de los receptores beta-2 a sus agonistas.
4. Por todo lo anterior disminuye el edema de la mucosa, la secreción de *mucus* y la broncoconstricción.

El mecanismo de acción a nivel celular se explica por la interacción con receptores citoplasmáticos, que determinan cambios a nivel del núcleo, que resultan en la inducción de la síntesis de proteínas específicas (Fig. 12.4). Por ejemplo, inducen la síntesis de lipocortina, proteína inhibidora de la fosfolipasa A_2. El resultado es, disminución de la liberación de ácido araquidónico, precursor de prostaglandinas y leucotrienos, por lo tanto disminución de la síntesis y liberación de dichos mediadores y de la inflamación.

Reacciones adversas. Durante la administración de ciclos cortos de glucocorticoides (no más de 3 semanas ni de 4 ciclos por año) no aparecen RAM serias. Las que aparecen son reversibles en su mayoría. Más frecuentes. Hiperpotasemia, hiperglucemia y retención hidrosalina. Las concentraciones de potasio y de glucosa es recomendable vigilarlas en los ancianos. Menos frecuentes. Se pueden encontrar: trastornos mentales, incluso psicosis; descompensación de una IC, HTA y miopatías.

No se contraindica su uso en el embarazo ni en la lactancia en pacientes con asma bronquial. La relación beneficio/riesgo siempre es superior.

Características farmacocinéticas, vías de administración, preparados y dosis. Las vías a emplear en esta situación (tratamiento del ataque agudo de asma bronquial) son la oral y la i.v. Los glucocorticoides habitualmente recomendados son la prednisona, prednisolona, hidrocortisona o metilprednisolona.

La hidrocortisona tiene la ventaja de tener un $t_{½}$ corto (8 a 12 h) pero la desventaja de una potente acción mineralocorticoide, y el riesgo de broncospasmo en pacientes alérgicos a la aspirina. Se administra por vía i.v. a dosis (100 a 300 mg cada 6 h) y se debe pasar a la v.o. o inhalada (de acuerdo con las condiciones del paciente y las formulaciones disponibles) tan pronto sea posible.

La metilprednisolona es un glucocorticoide de acción intermedia ($t_{½}$ de 12 a 36 h) al igual que la prednisona y la prednisolona. Se pueden administra por v.o. o i.v. Se absorben bien en el TGI.

A la metilprednisolona se le han señalado algunas ventajas en el tratamiento del ataque agudo de asma, pero que no son aceptadas por todos. Se ha planteado por algunos, que tiene una penetración broncopulmonar superior al resto de los glucocorticoides, pero no se refleja en una relación beneficio/costo superior. Las dosis recomendadas son: en adultos; 60-80 mg/día por v.o. en dosis única o repartido en 2 o 4 veces al día según el caso. Se puede llegar a administrar entre 80 y 120 mg/día repartido en 4 dosis en las primeras 48 h, si la gravedad del paciente así lo requiriera. En niños durante las primeras 48 h del ataque agudo, se debe suministrar 1 mg/kg cada 6 h, después 1 o 2 mg/kg/día (sin pasar de 60 mg/día) repartido en 2dosis. La vía i.v. solo se empleará en aquellos pacientes donde no sea posible la v.o. (i.v. 1 o 2 mg/kg cada 4 o 6 h).

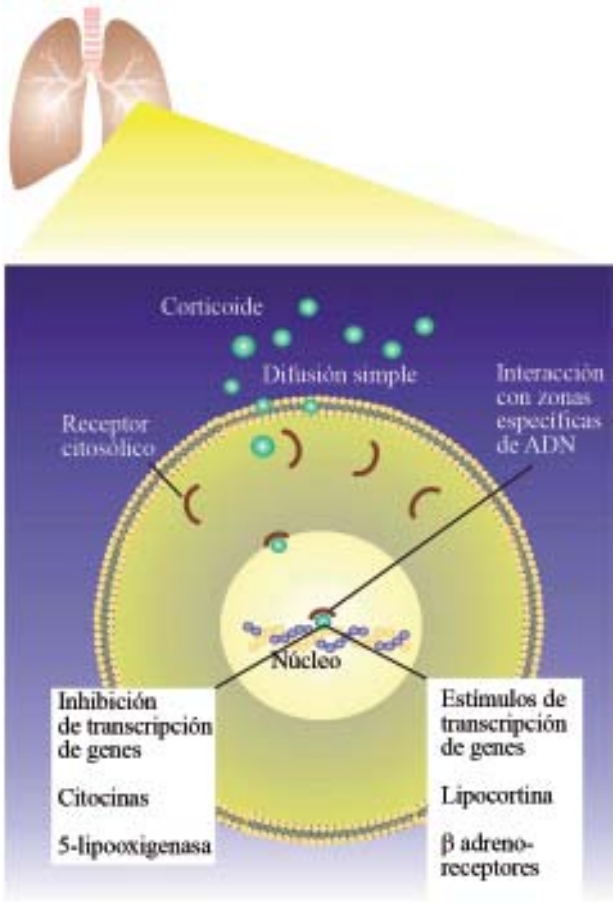


Fig. 12.4. Mecanismo de acción de los glucocorticoides.

La prednisona y la prednisolona también se absorben bien por el tracto gastrointestinal y por lo tanto, permiten v.o. y resultan más baratas. Son las más empleadas en Cuba, especialmente la primera. Las dosis recomendadas son entre 40 y 60 mg/día en adultos por v.o., repartidos entre 2 y 3 dosis diarias al inicio o preferiblemente dosis únicas matutinas o en días alternos. Las dosis en niños son entre 1 y 2 mg/kg/día. La vía i.v. se reserva para el tratamiento hospitalario de pacientes asmáticos que no puedan recibirla por v.o. (vómitos, respiración asistida, etc.). La duración del tratamiento con glucocorticoides, en el tratamiento del ataque agudo del asma bronquial, no debe ser menor de una semana.

Interacciones medicamentosas. La difenilhidantoína y la rifampicina pueden incrementar la degradación de los glucocorticoides por estimular la actividad de las enzimas del citocromo P-450. Los anticonceptivos orales pueden disminuir el metabolismo. Ambas situaciones pueden requerir ajustes de dosis.

Glucocorticoides en el tratamiento a largo plazo del asma. Glucocorticoides inhalados

Son los medicamentos más efectivos para el tratamiento del asma bronquial, disminuyen los síntomas, el consumo de agonistas beta-2 inhalados, las exacerbaciones y los ingresos hospitalarios, por lo tanto, mejoran la calidad de vida de estos pacientes. Poseen una buena relación beneficio/costo.

Desde la introducción de los glucocorticoides en el tratamiento del asma en los años 50 del siglo XX, se conocía de sus acciones beneficiosas, pero también se observó que el tratamiento prolongado se veía limitado por la aparición de serias RAM.

En los pasados años 70 surgió un grupo de glucocorticoides que se podían administrar por vía inhalatoria y que a su vez, eran pobremente absorbidos por el TGI o la mucosa bronquial. Estas características permiten realizar una acción antiinflamatoria tópica a nivel broncopulmonar con mínimos efectos adversos sistémicos.

Numerosos pacientes que necesitaban administración continua de glucocorticoides orales, se beneficiaron del surgimiento de los glucocorticoides inhalados.

Las *acciones farmacológicas* son las mismas que cuando se administran por vía sistémica. En tratamientos prolongados, son capaces de disminuir la hiperreactividad bronquial. En algunos pacientes con tratamientos muy prolongados, disminuyen no solo la respuesta de la fase tardía, como está descrito para todos, si no también la temprana (asma alérgica e inducida por ejercicios), al inhibir la síntesis de IL-3 que regula la producción de mastocitos. En la tabla 12.4 se observaron las dosis e indicaciones de los glucocorticoides inhalados más empleados (beclometasona y budesonide) en los tratamientos prolongados del asma persistente.

La dosis total diaria se debe repartir en 2 y en ocasiones hasta 4 administraciones diarias, en dependencia del paciente y la dosis total que se debe administrar. La mejoría de los síntomas aparece entre 3 y 7 días de iniciado el tratamiento. En los pacientes con dosis altas (más de 1 000 mcg/día) niños o ancianos con dificultad en realizar la maniobra inhalatoria correctamente, o pacientes con disfonía o candidiasis bucal se recomienda adicionar una cámara espaciadora al inhalador presurizado de dosis fijas o al de polvo seco (Fig. 12.3).

Reacciones adversas de los corticoides inhalados. En general son bien tolerados en dosis de hasta 1 000 mcg/día. Los efectos adversos que con mayor frecuencia aparecen son la candidiasis oral y la disfonía (reversible), lo que se puede disminuir recomendando a los pacientes enjuagarse bien la boca después de cada inhalación y el uso del espaciador. Este mejora la coordinación de la técnica inhalatoria e incrementa la cantidad de fármaco que alcanza su sitio de acción y disminuye el que se deposita en la faringe.

Cuando las dosis diarias superan los 1 000 mcg/día, por períodos superiores a 1 mes, puede ocurrir supresión del eje hipotálamo-hipofisario. En estos casos es recomendable que los pacientes, si sufrieran un estrés quirúrgico o similar, lo refieran y/o porten una tarjeta que los identifique como consumidores de estos fármacos para administrar, si fuera necesario, corticoides sistémicos.

Recientemente ha aparecido publicado un estudio que realiza una revisión sistemática de las publicaciones donde se reportan reacciones adversas, relacionadas con el uso de corticoides inhalados en el tratamiento del asma bronquial, de manera que establezca las diferentes categorías de las evidencias científicas disponibles para los efectos adversos más temidos, o que pueden limitar su uso, algunas aparecen más adelante comentadas.

En los niños puede verse un retraso del crecimiento que solo acostumbra a repercutir en la talla final de adulto, cuando las dosis son altas y/o los tratamientos muy prolongados (más de 4 años). Por lo regular, lo que resulta afectado en algunos casos, es la velocidad de crecimiento a corto plazo.

En adultos y niños se ha visto que las dosis elevadas por largos períodos (4-6 años) pueden alterar los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, aunque se desconoce su importancia clínica. En las mujeres sometidas a dichos tratamientos, pueden disminuir la densidad ósea e incrementar el riesgo de osteoporosis.

Se han descrito especialmente en mujeres y ancianos, también con tratamientos prolongados en dosis altas, algunos trastornos de la piel (adelgazamiento y enrojecimiento), sin que ello afecte la relación beneficio/riesgo.

En cuanto a la aparición de glaucoma y cataratas, puede verse un discreto incremento del riesgo en ancianos con tratamientos por largos períodos y especialmente si las dosis son también elevadas.

Referente a los efectos adversos menos graves, se sabe que las formulaciones farmacéuticas de polvo seco sobre la base de lactosa en niños, pueden dar lugar a la aparición de caries dentales. Es aconsejable por esta razón el uso del espaciador, enjuagues bucales y un cepillado frecuente.

Reacciones adversas asociadas a la administración de glucocorticoides sistémicos por períodos prolongados. En el asma bronquial son los mismos que cuando se administran con otros propósitos. La supresión del eje hipotálamo-hipofisario que puede ocasionar insuficiencia suprarrenal aguda es un riesgo si se retiran bruscamente y ello puede demorar en retornar a la normalidad y en ocasiones necesita tratamiento.

Otros efectos pueden ser HTA, retención hidrosalina, hiperglucemia y glucosuria en pacientes diabéticos (no se contraindican); incremento de la susceptibilidad a las infecciones (TB por ejemplo), osteoporosis (fracturas patológicas), atrofia muscular y miopatías; trastornos de conducta, catarata subcapsular posterior, hábito *cushingoide* (obesidad central, cara de luna llena, acné, hirsutismo y extremidades con atrofia muscular), equimosis y otros.

Estos efectos pueden ser graves, a mayor $t_{½}$ del glucocorticoide mayor frecuencia de aparición. Esta es una de las razones por lo que no se recomiendan preparados de depósito (triamcinolona de depósito por vía i.m.) o los de $t_{½}$ prolongado (dexametasona).

Para disminuir estos efectos en los pacientes con asma persistente grave, que es posible requieran administración de glucocorticoides orales por largo tiempo se recomienda:

1. Emplear glucocorticoides de $t_{½}$ intermedio (prednisona y prednisolona) a las dosis mínimas necesarias para controlar la enfermedad y evaluación frecuente del paciente (al menos mensual).
2. Administrar la dosis requerida en una sola matutina y preferiblemente en días alternos. De esta manera al hacer coincidir los picos terapéuticos con los de los corticoides endógenos se presentan menos RAM.

Modificadores de los leucotrienos

Los leucotrienos son productos del metabolismo del ácido araquidónico que favorecen la migración celular, la producción de *mucus*, de edema y causan broncoconstricción.

Entre los fármacos que modifican la acción de los leucotrienos se incluyen los inhubidores competitivos de los receptores LTD-4 y LTE-4 (montelukast y zafirlukast) y los inhidores de la 5-lipooxigenasa (zileuton) (Fig. 12.5).

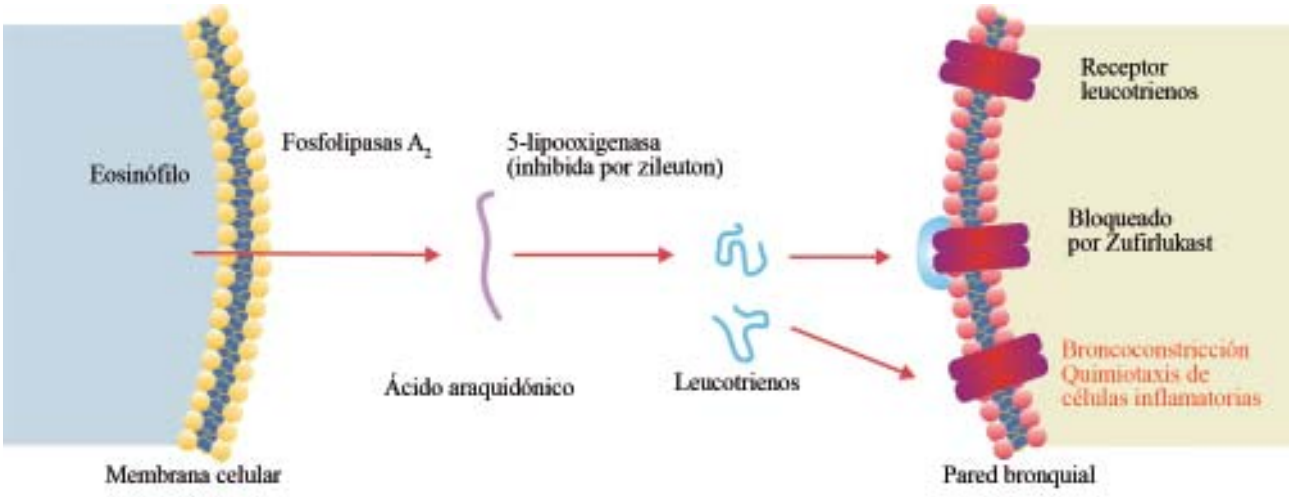


Fig. 12.5. Mecanismo de acción de los fármacos que actúan modificando a los leucotrienos.

Aunque todavía no se ha establecido bien su importancia en el tratamiento del asma bronquial son fármacos por ahora para el control a largo plazo y la prevención de los síntomas en pacientes mayores de 12 años (más de 6 años para el montelukast) con asma leve o moderada. Son todos fármacos para administración oral y no se recomiendan en el tratamiento agudo. Hoy día resultan más caros que el resto de las alternativas.

El zafirlukast puede prevenir el asma inducida por aspirina u antígenos y el broncospasmo por ejercicio. Su acción broncodilatadora es solo 1/3 de la del salbutamol. Puede tener acción aditiva con este. Aparecen algunas interacciones medicamentosas mediadas por las enzimas del citocromo P-450.

El zileuton inhibe la producción de leucotrienos LTC-4, LTD-4 (potentes broncoconstrictores) y del LTB-4 que favorece la migración de leucocitos en la mucosa bronquial. Impide el desarrollo del broncospasmo producido por antígenos y por el ejercicio e inhibe o disminuye la fase tardía inflamatoria del asma. Es poco potente, tiene un $t_{½}$ corto y necesita altas dosis 3 o 4 veces al día. Puede ocasionar incremento de las transaminasas (TGO y TGP) dependiente de la dosis.

Con el montelukast en ensayos clínicos controlados, se ha observado que después de 3 a 12 semanas de tratamiento en pacientes con asma persistente (ligera-moderada) mejora los síntomas, las variables respiratorias y disminuye el consumo de agonistas beta-2 inhalados de corta duración, pero no es superior a la betametasona inhalada.

Este fármaco se absorbe bien por v.o., las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 3 h de administrado en adultos y a las 2 h en niños. La biodisponibilidad oral es de 64 % y el $t_{½}$ está entre 2,7 y 5,5 h. Su excreción es fundamentalmente a través de las heces fecales. Pueden aparecer interacciones medicamentosas con inductores enzimáticos (fenobarbital y rifampicina). Las dosis recomendadas son de 10 mg/día en adultos y 5 mg/día en niños.

En cuanto a las reacciones adversas se debe tener presente que no se dispone de mucha información en administraciones prolongadas, pues es un medicamento joven. Por períodos cortos de administración (semanas o meses) las RAM más frecuentes son TGI y cefalea.

Se han reportado algunos casos de eosinofilia similares a la vasculitis de Churg-Strauss pero sin hepatotoxicidad.

No se deben emplear durante el embarazo o la lactancia.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Es también una enfermedad frecuente en la población. Se caracteriza por la presencia de obstrucción progresiva y no reversible de las vías aéreas.

El diagnóstico y la gravedad dependen de la frecuencia de los síntomas respiratorios y del grado de obstrucción evidenciado en las pruebas funcionales respiratorias. El tabaco es el factor causal principal y su abandono la mejor estrategia terapéutica.

El objetivo del tratamiento en estos pacientes es mejorar los síntomas, la calidad de vida, disminuir o retardar la aparición de complicaciones y prevenir el deterioro de la función pulmonar.

Abandonar el hábito de fumar y la oxigenoterapia en las fases avanzadas, son las únicas medidas que han demostrado disminuir la progresión de la enfermedad.

Los medicamentos disponibles para su tratamiento son los mismos que los empleados para el tratamiento del asma y se emplean, al igual en esta, siguiendo una estrategia escalonada, que tiene en cuenta la gravedad del paciente (Tabla 12.5).

Tabla 12.5. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la gravedad de los síntomas

Síntomas ligeros no continuos	Agonistas beta-2 inhalados de corta duración o bromuro de ipratropio a demanda
Síntomas ligeros o moderados persistentes	Uso regular del broncodilatador (bromuro de ipratropio inhalado y/o agonistas beta-2 de corta duración inhalados) Si la prueba con corticoides es positiva se pueden administrar corticoides inhalados
Enfermedad grave	Se puede elegir teofilina de liberación sostenida 200-400 mg cada/12 h o 400-800 mg al acostarse También se puede considerar como alternativa, el uso de los agonistas beta-2 inhalados de larga duración, cada 12 h o al acostarse Cuando los síntomas no mejoran se puede hacer un ciclo corto con corticoides orales 40-60 mg/día por 7-14 días

En cada escalón se debe insistir en las medidas generales, revisar la técnica inhalatoria y el cumplimiento del tratamiento y tratar las exacerbaciones.

Otros fármacos también son empleados, pero con indicaciones específicas en determinadas situaciones (antibióticos) y controvertidos en otros casos (mucolíticos). En distintos capítulos del texto encontrarán desarrollados estos temas, aquí se resaltan aquellos fármacos de uso común con el asma y sus ventajas o desventajas en la EPOC.

No se recomienda el uso de cromoglicato de sodio ni de agonistas beta-2 orales y tampoco los antagonistas de los leucotrienos pues no se dispone de información para ello.

Broncodilatadores

Al igual que para el asma los disponibles son bromuro de ipatropio, los agentes beta-2 específicos inhalados (salbutamol, terbutalina y sameterol) y la teofilina.

De manera general los broncodilatadores no mejoran, o lo hacen muy discretamente, la función pulmonar y no incrementan la sobrevivencia. Aunque la reversibilidad de la obstrucción bronquial es muy pequeña (a diferencia del asma bronquial), mejoran los síntomas ligeramente en muchos pacientes y por lo tanto la calidad de vida.

Se prefieren el bromuro de ipatropio y los agonistas beta-2 específicos de corta duración a demanda o por pauta en dependencia del paciente.

El bromuro de ipatropio que como se conoce tiene un inicio de acción más lento y es menos potente que los agonistas beta-2 específicos (salbutamol y terbutalina), es capaz de mejorar variables espirométricas, lo que no hacen los segundos. Está descrita una acción sinérgica entre ambos que puede ser útil en estos pacientes.

En cuanto a los agonistas beta-2 específicos de larga duración (salmeterol), no está bien definido su lugar en el tratamiento de estos pacientes. Se reservan para pacientes graves.

La teofilina, cuyas características ya se han estudiado, solo se recomienda en pacientes graves, que no mejoran con los anteriores, pues los beneficios son pocos y la frecuencia de RAM es alta.

Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides inhalados por períodos prolongados en el tratamiento de pacientes con EPOC es controvertido.

Los glucocorticoides orales en ciclos cortos, se recomiendan en el tratamiento de las exacerbaciones, si se conoce de respuestas previas positivas a estos, hay poca respuesta a los broncodilatadores o es el comienzo de la enfermedad en el paciente.

Con los glucocorticoides inhalados por períodos prolongados no se ha podido demostrar mejoría de la función pulmonar. Existen reportes de que la fluticasona, en dosis de 1 000 mcg/día por 3 años en pacientes con EPOC moderada-severa, disminuye significativamente la frecuencia de las exacerbaciones e incrementan la calidad de vida de los pacientes. El volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF 1) no mejoró estadísticamente en estos pacientes, pero sí se observó una discreta respuesta positiva. Estos estudios señalan que la disminución de la frecuencia de las exacerbaciones y la mejoría de la calidad de vida, es suficiente para recomendar su uso en este grupo de pacientes.

En resumen, mientras no se aclare si la administración de glucocorticoides inhalados por períodos largos pueden impedir la progresión de la enfermedad, se recomienda de manera general probar con ciclos cortos orales en todos los casos con EPOC moderada/grave o en pacientes con enfermedad ligera que consuman broncodilatadores, más de una vez por día. Los glucocorticoides inhalados (budesonida 1 000 mcg/día, beclometasona 800 mcg/día o fluticasona 500 mcg/día repartidos en 2 o 4 inhalaciones/día), se indicarán solamente en pacientes con antecedentes de respuesta favorable a glucocorticoides y que no respondan o no mejoren con broncodilatadores.

Al igual que en el asma bronquial, cuando no se cumple con el tratamiento (abandono del hábito de fumar, etc.), y la mala técnica inhalatoria, son las principales causas de no mejoría de los pacientes. Se debe educar y revisar el empleo de los dispositivos para la inhalación, tanto en pacientes con asma bronquial como con EPOC.

Bibliografía

Anónimo (1999): "Malatia pulmonar obstructiva crónica". Boletín de información terapéutica del Servei Catalá de la Salut;11(7):29-31.

Anónimo (1999): "Tratamiento del asma. Montelukast". Boletín de información terapéutica del Servei Catalá de la Salut;11(2):7-10.

Anónimo (2000): "Asma y EPOC". En Index farmacologic, Fundación Instituto Catalán de Farmacología. http://www.icf.uab.es. Cap. 8. 131-8.

Anónimo (2000): "El uso de corticoides inhalados en el asma infantil. Medicamentos y terapéutica". CNICM-PAHEF-MINSAP;XIX (1):25-30.

Anónimo (2003): "Riesgo de episodios graves de asma por salmeterol". Bulleti CROC;16(3):9-11.

Barnes, P.J. (2003): "Theophylline. New perspectives for and old drug". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;167:813-8.

Boushey, H.A. y B.G. Katzung (2007): "Drugs used in asthma". En Basic & Clinical

Pharmacology. Editorial Mc Graw Hill-Lange, Katzung, 10ma.ed., pp.319-335.

British Thoracic Society, Nacional Asthma Compaingn, Royal College of Physicians of London, British Association of Accident and Emergency Medicine, British Paediatric Respiratory Society, Royal College of Paediatrics and Child Heath. The British Guidelines on Asthma Managemet (1997): Review and position statement. Thorax;52(suppl 1):S1-21.

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, pp. 478-487.

Drazen, J.M., E. Israel, H.A. Boushey, V.M. Chinchilli, J.V. Fahy, J.E. Fish, et al. (1996): "Comparison of regularly scheduled with as needed use of albuterol in mild asthma". The New England Journal of Medicine;335(12)841-7.

Ekberg-Jansson, A., S. Larsson y G. Läfdahic (2004): "Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Two recent cochrane reviews report effective regimens". BMJ;322:1259-61.

Harrison, T.W, J. Orborne, S. Newton y Tattersfield (2004): "Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacrebations:randomised controlled trial". Lancet;363:271-5.

Leone, F.T., J.E. Fish, S.J. Szefler y S.L. West (2003): "Systemic Review of the evidence regarding potencial complications of inhaled corticosteroid use in asthma". Chest;124(4):2329-40, Http://www.medscape.com/viewarticle/465945. Revisado 30 de marzo de 2004.

Mycek, M.J., R.A. Harvey, PC. Champe (1997): Lippincott^s illustrted reviews: Pharmacology. Lippicott-Raven publishers. Philadelphia, 2th. ed., pp. 217-222.

Naberan, K.X., E. Calvo, L. García, M.F. Hernández, E. Hernández, F. Jorge, at al. (1998): "Manejo del asma en atención primaria". Atención Primaria;21(8):557-84.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Editorial Churchill Livingstone, Edinburgh, 4th ed., pp. 338-350.

Serafin, W.E. (1996): "Drugs used in the treatment of asthma". En Goodman & Gilman¨s. The pharmacological basis of therapeuctics. Editorial Mc Graw-Hill, New York, 9na. ed., pp. 1996;659-82.

Stradberg, K., B. Beermann, G. Lönnerhalm, L. Andren, L., Benson, T. Berg, et al. (1993): Workshop Pharmaceutical treatment of bronchial asthma II. Läkemedelsverg Ket Uppsala. Medical products agency.

Unden, B.J. y L.M. Lichesteistein (2001): "Fármacos utilizados para el tratamiento del asma". En Goodman and Gilman fármacos antigotosos". En Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Gilman, eds. (2001): Goodman Gilman: En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 10ma. ed., pp. 697-742. 743-65.

Zapata, A y G. Vergel G. (1998): "Aspectos farmacológicos de la terapéutica del paciente asmático". Rev Cubana Med Gen Integr;14(6):628-32.

Zapata, A., M. Cires, J.L. Quirós, B. Pedroso, M. Pozo, T. Espinosa, et al. (1998): "Cumplimiento del tratamiento para el asma bronquial por los pacientes de un área de salud". Rev Cubana Med Gen Integr;14(6).

PARTE 3

Fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio

Capítulo 12

Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias

Alicia Zapata Martínez

Asma bronquial

Aspectos farmacológicos del tratamiento del asma bronquial. El asma bronquial es una enfermedad crónica no trasmisible, con una morbilidad en aumento en los últimos años. Constituye un importante problema de salud mundial al que Cuba no está ajena.

Un tratamiento correcto de estos pacientes puede contribuir a disminuir la morbimortalidad y mejorar su calidad de vida.

Epidemiología. El asma afecta entre 5 y 7 % de la población en EE.UU. y Europa. Algunas regiones del mundo como Nueva Zelanda, han reportado prevalencias hasta de 14 %. Los españoles dicen que es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia en su medio, entre 5 y 14 % de su población menor que 44 años padece la enfermedad. En Cuba, la prevalencia del asma es de 8,6 % en adultos y de 14 % en menores que 15 años.

Los datos no abundan en países del tercer mundo (África, Asia y América Latina), pero a pesar de las diferencias en los cuadros de salud, con respecto a las regiones antes mencionadas, es una enfermedad relativamente frecuente, con la que se tropiezan no pocas veces los médicos internacionalistas.

Concepto y fisiopatología

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas de origen no bien precisado. Están involucradas diferentes células inflamatorias como mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos, etc. En algunos individuos, esta inflamación produce obstrucción intermitente y variable de las vías aéreas (disnea, tos e incremento de las secreciones mucosas) casi siempre reversible, a veces espontáneamente, y la mayoría por tratamiento. Se encuentra asociada a una hiperreactividad bronquial a diferentes estímulos.

El desarrollo del asma depende de la interacción de múltiples factores, tanto los que predisponen al padecimiento, como a la aparición de los síntomas. Se aceptan factores genéticos, contaminantes ambientales, enfermedades virales, el humo de tabaco, el bajo peso al nacer, el polvo de casa (ácaros y hongos), condiciones meteorológicas adversas (grado de humedad, presión y temperatura ambiental), medicamentos (ASA), aditivos de ciertos alimentos y se han mencionados, como posibles factores, hasta el contenido de sal de la dieta y la época del año en que se nace.

Se requiere que exista una predisposición para sufrir la enfermedad y luego la acción de otros factores que desencadenen los síntomas (Tabla 12.1).

Tabla 12.1. Principales factores de riesgo en el asma bronquial

Factores predisponentes	Factores causales	Factores contribuyentes	Factores desencadenantes
Atopía (genéticos)	Ácaros domésticos Polen Gases industriales	Tabaquismo Polución ambiental	Alergenos Contaminación ambiental Infecciones virales Ejercicio Cambios climáticos

El porqué de la inflamación no está muy claro. Se sabe que la interacción de un alergeno con su IgE específica, en la superficie de un mastocito, resulta en la activación de este y la liberación de diversas sustancias con acción inflamatoria (Fig. 12.1).

De forma inmediata se liberarán sustancias preformadas y contenidas en gránulos intracelulares como histamina, FNT, proteasas y heparina.

En pocos minutos aparecen y son liberadas sustancias derivadas de lípidos de la membrana como prostaglandinas y leucotrienos (B_4, C_4 y D_4) y el factor de agregación plaquetario (FAP).

Después de algunas horas harán su aparición las IL (1, 3, 4, 5, 6 y 8) y más FNT.

Como resultado de la liberación de todas estas sustancias, hay vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular y de la migración celular (linfocitos, eosinófilos y macrófagos principalmente). Estas células liberarán también sus propios mediadores que incrementan la respuesta inflamatoria.

La inflamación en el paciente asmático se caracteriza por una hiperreactividad bronquial (sensibilidad aumentada a diversos estímulos como olores fuertes, el aire frío, sustancias químicas, etc.), que la diferencia de la inflamación que aparece en otras situaciones. Esta inflamación crónica determina, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial (que a su vez produce también liberación de sustancias proinflamatorias), aumento del tono parasimpático (que incrementa la broncoconstricción), infiltración celular, liberación de citocinas con daño y pérdida de epitelio. Esta pérdida de epitelio ocasiona que los receptores de las fibras C queden expuestos a las sustancias irritantes y ello se cree, constituye la base de la hiperreactividad bronquial.

Otras sustancias consideradas como proinflamatorias y que también aparecen tardíamente son la adenosina, él óxido nítrico y algunos neuropéptidos.

Al analizar lo antes expuesto es fácil comprender que aquellos medicamentos, que actúen sobre un solo mediador, no son útiles en el tratamiento pues son múltiples los implicados.

Se habla de 2 fases (algo arbitrarias) en el desarrollo del ataque de asma. Una inmediata o temprana y otra tardía. En algunos pacientes, solo se hace evidente la primera, pero esta división facilita la comprensión de los cambios fisiopatológicos y la acción de los principales medicamentos empleados en el tratamiento del asma bronquial.

Hoy día en la terapéutica del asma bronquial se identifican 2 grupos de medicamentos (Tabla 12.2).

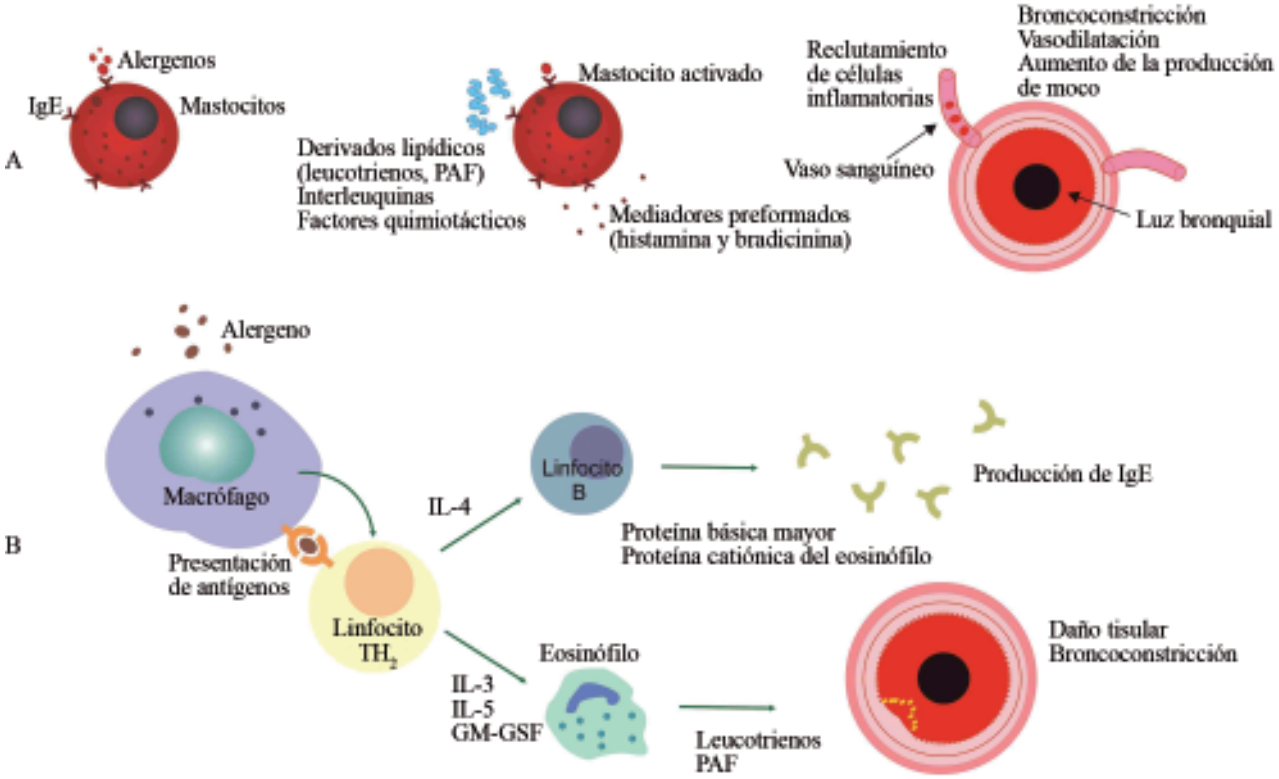


Fig. 12.1. Células y mediadores químicos involucrados en la reacción inflamatoria en pacientes con asma bronquial. A. Respuesta temprana (humoral). B. Respuesta tardía (hística).

Tabla 12.2. Medicamentos de uso frecuente en el tratamiento ambulatorio del asma bronquial

Medicamento	Vía	Dosis adulto	Uso
Antiinflamatorios			
Dipropionato de beclometasona	Inhalado	400-800 µg/día	Profiláctico
Prednisona	Oral	40-60 mg/día por 7-14 días	Sintomático
Cromoglicato de sodio	Inhalado	4 cápsulas/día u 8 *puff*/día	Profiláctico
Broncodilatadores			
Salbutamol	Inhalado	A demanda no más de 800 µg/día	Sintomático
Salmeterol	Inhalado	100 µg/día en una o dos dosis	Prevención de síntomas nocturnos
Teofilina (liberación sostenida)	Oral	300-800 mg/día	Prevención de síntomas nocturnos
Bromuro de ipratropio	Inhalado	A demanda no más de 320 µg/día	Sintomático

Grupos de medicamentos en la terapéutica del asma bronquial:

1. Broncodilatadores:
   a) Agonistas beta-2 (salbutamol, terbutalina y salmeterol).
   b) Xantinas (teofilina).
   c) Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio).
2. Antiinflamatorios:
   a) Cromoglicato de sodio.
   b) Nedocromil.
   c) Glucocorticoides inhalados y sistémicos (v.o. e i.v.)
   d) Antagonistas de los leucotrienos (zileuton y montelukast).

Los broncodilatadores son efectivos en revertir el broncospasmo de la fase temprana.

Los antiinflamatorios inhiben o previenen la respuesta inflamatoria en ambas fases, por lo tanto, son útiles tanto en el tratamiento del ataque agudo, como en la prevención de los síntomas. Esta generalización solo es válida para los glucocorticoides.

En los últimos años los avances en el conocimiento del asma como enfermedad y de los medicamentos más empleados en su tratamiento pueden resumirse en:

1. Las evidencias diagnósticas de que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa bronquial, y la importancia del uso de los antiinflamatorios tanto en la prevención de los síntomas (donde descansa el tratamiento profiláctico), como en el tratamiento sintomático (glucocorticoides).
2. La posible relación entre el consumo de los agonistas beta-2 inhalados y la mortalidad por asma.
3. La tendencia a que el paciente tenga un papel más activo en el control de sus síntomas (broncodilatadores a demanda, autoevaluación del flujo pico, etc.).

La conducta adoptada por la mayoría de los países para el tratamiento del asma bronquial a partir de 1990, se basa en el uso de broncodilatadores a demanda (salbutamol inhalado), en pacientes con síntomas ligeros y poco frecuentes (Tabla 12.3). En caso de que requieran un uso diario de broncodilatadores, se recomienda indicar de forma profiláctica, corticoides inhalados (dipropionato de beclometasona o budesonide preferiblemente), el cromoglicato de sodio o el nedocromil. En caso de que no resuelvan o no toleren los anteriores, los antagonistas de los leucotrienos pueden ser una opción (Tabla 12.4).

Tabla 12.3. Clasificación del asma bronquial atendiendo a la frecuencia e intensidad de los síntomas y al grado de afección de la función pulmonar

Categoría	Síntomas	Función pulmonar
Severa persistente	Síntomas continuos con exacerbaciones frecuentes y actividad física limitada	FEV1/PEFR menor que 60 % de lo esperado
Moderada persiste	Síntomas diarios y exacerbaciones por lo menos 2 veces a la semana	FEV1/PEFR entre 60 y 80 % de lo esperado comprometiendo actividad física
Leve persistente	Síntomas frecuentes pero no diarios Exacerbaciones pueden afectar la actividad física	FEV1/PEFR por lo menos igual a 80 % de lo esperado
Leve intermitente	Asintomático y con FEV1/PEFR normal en períodos entre exacerbaciones. Exacerbaciones de variada intensidad y corta duración	FEV1/PEFR mayor que 80 % de lo esperado

Tabla 12. 4. Tratamiento del asma bronquial de acuerdo con la clasificación del paciente por la frecuencia e intensidad de los síntomas y grado de afectación de la función pulmonar

Asma intermitente	Uso de agonistas beta-2 inhalados de corta duración a demanda (cuando haya síntomas)
Asma persistente ligera	Agonistas beta-2 inhalados de corta duración a demanda (cuando haya síntomas) Uso regular de corticoides inhalados (beclometasona 250-500 mcg/día) o en niños y jóvenes menores de 20 años, probar con cromoglicato de sodio 20 mg cada 6-8 h por 4 o 6 semanas antes de comenzar con el corticoide inhalado. Los antagonistas de los leucotrienos pueden ser una alternativa
Asma persistente moderada	Agonistas beta-2 inhalados de corta duración a demanda (cuando haya síntomas) Uso regular de corticoides inhalados en dosis altas (beclometasona 500-1 000 mcg/día) También pudiera ser, corticoides inhalados en dosis bajas y añadir un agonista inhalado beta-2 de larga duración, cada 12 h o al acostarse, sobre todo si hay predominio de síntomas nocturnos (beclometasona 200-800 mcg/día más salmeterol 100 mcg/día)
Asma persistente grave	Corticoides inhalados en dosis altas y broncodilatadores de larga duración En algunos pacientes se puede emplear teofilina (liberación sostenida) Pueden ser necesarios corticoides orales

Objetivos del tratamiento

Los objetivos generales del tratamiento son impedir la limitación física, social y laboral, mejorar los síntomas y la función pulmonar, reducir la asistencia a cuerpo de guardia y los ingresos hospitalarios, así como disminuir el consumo de broncodilatadores de corta duración. Todo esto se debe lograr con un mínimo de RAM y con un costo sanitario razonable.

Administración de fármacos por aerosol

La aplicación local de medicamentos en los pulmones se logra por medio de los aerosoles y constituye hoy día la vía de elección en pacientes asmáticos, por tener la mejor relación beneficio/riesgo. El medicamento alcanza concentraciones altas en los pulmones, con poca concentración sistémica, lo que disminuye la posible aparición de RAM generales. Más de 90 % de los pacientes asmáticos pueden ser tratados con aerosoles solamente.

Por la importancia de esta vía de administración en los pacientes asmáticos se resumirán algunas características relevantes de esta (Fig. 12.2).

Se conocen varios factores que influyen de forma importante en la efectividad de esta vía:

1. Tamaño de la partícula. Este es un factor de extrema importancia para la administración de fármacos por esta vía. Las partículas mayores de 10 mc tienden a depositarse en la cavidad bucal y en las paredes de la faringe, no alcanzando las vías aéreas inferiores. Las muy pequeñas, menores que 0,5 mc, llegan hasta los alvéolos pero son exhaladas en el aire espirado sin depositarse. El tamaño ideal para ser inhaladas y que alcancen y se depositen en pulmón, bronquíolos y vías aéreas menores es de 1 a 5 mc. Los sistemas por lo regular no generan las partículas de forma uniforme.
2. Tipo y diseño del dispositivo para la inhalación. Los dispositivos disponibles son los inhaladores de dosis fijas y los nebulizadores. Los nebulizadores se prefieren cuando los pacientes tienen poca capacidad inspiratoria, como es el caso de las exacerbaciones graves (ataques severos y estado de mal asmático). Necesitan de personal entrenado y de equipos más pesados y caros. Tienen la ventaja de que no es necesario la coordinación de la maniobra mano-respiración, y se pueden administrar por mascarilla, lo que es más cómodo en niños y ancianos. Los inhaladores en dosis fijas son portátiles y baratos. Se pueden acoplar con unos dispositivos (cámaras espaciadoras) que actúan como depósito del fármaco, y disminuyen la necesidad de inspirar de forma coordinada con el inhalador (Fig. 12.3). También es menor la cantidad de medicamento que se deposita en la boca, lo que es de especial importancia cuando se administran corticoides inhalados. Las cámaras espaciadoras decrecen la velocidad de las partículas suministradas por el inhalador de forma que las de mayor tamaño se depositan en ella y no llegan a la boca. Recordar que mientras menor es

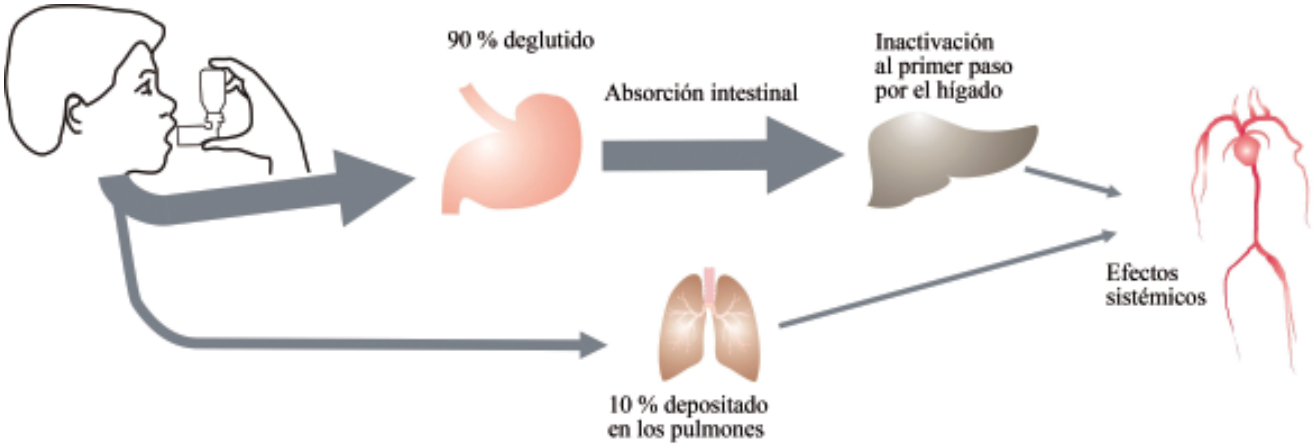


Fig. 12.2. La vía inhalatoria, de preferencia en el tratamiento del paciente asmático.

el diámetro de la partícula mayor es la probabilidad de que alcancen las vías aéreas más pequeñas. Los gases clor-flúorcarbonados, que se emplean como propelentes, contaminan el ambiente y hay una tendencia mundial a disminuir su uso. Con el propósito de solucionar lo anterior están los inhaladores de polvo seco *(spinhaler*, *diskhaler* y *turbhaler*), pero que no todos los pacientes aprenden y lo logran manejar adecuadamente. Aspectos sobre estos inhaladores pueden revisarlos en el tema de Vías de administración y Formas farmacéuticas del texto de *Farmacología General*.

3. Frecuencia respiratoria y apnea. Se recomienda inspirar en forma profunda y lenta y retener el aliento durante 5 o 10 s. Si el paciente tiene una dificultad respiratoria importante y poco entrenamiento, siempre no alcanza a realizarla de forma que el medicamento llegue en las cantidades necesarias al árbol bronquial. Alrededor de 50 % de un grupo de pacientes asmáticos de diferentes grados de severidad, estudiados en un área de salud en Cuba, no realizaban adecuadamente la maniobra y en especial estos aspectos aquí señalados.

Resumiendo los pasos para lograr una buena inhalación desde un dispositivo presurizado en dosis fijas son:

1. Agitar el frasco.
2. Realizar una espiración forzada.
3. Colocar correctamente los labios alrededor de la boquilla.
4. Coordinar adecuadamente la inspiración y la compresión manual del inhalador.
5. Retener el fármaco (apnea).

Broncodilatadores

Agonistas beta 2 adrenérgicos

Los agonistas beta-2 adrenérgicos, de uso clínico en el asma bronquial y la EPOC son:

1. Adrenalina.
2. Isoprenalina.
3. Salbutamol.
4. Terbutalina.
5. Salmeterol.

En este capítulo solo se refieren a su utilidad en el tratamiento del asma bronquial y la EPOC.

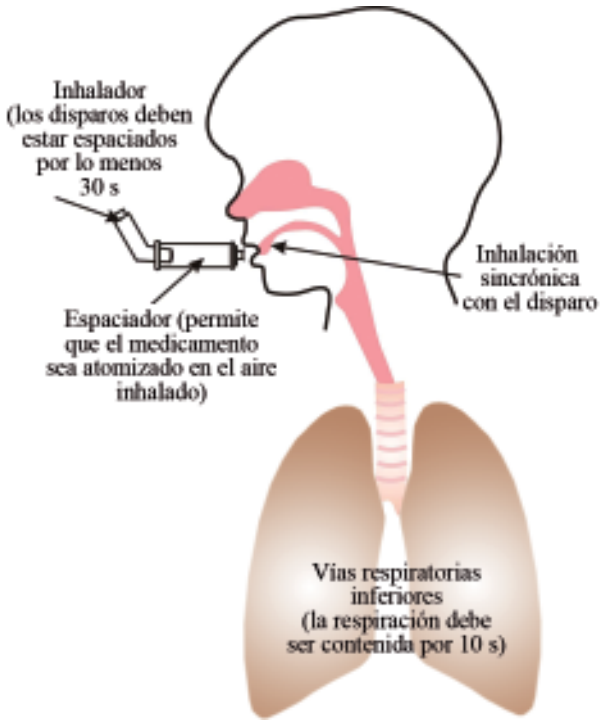


Fig. 12.3. Inhalador en dosis fijas con cámara espaciadora.

Todos los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos provocan relajación de la musculatura lisa bronquial y por lo tanto, broncodilatación. Esta se debe a un incremento de los niveles intracelulares de AMP cíclico al ser estimulada la adenilciclasa (estímulo de receptores beta-2). Por la posibilidad de disponer de sustancias con acción específica sobre los receptores beta-2 bronquiales (salbutamol, terbutalina y salmeterol) y la administración por vía inhalatoria, suelen ser bien tolerados, siempre que no se rebasen las dosis recomendadas.

Los agonistas betaadrenérgicos pueden ser; no selectivos, es decir, estimulan los receptores alfa, beta-1 y beta-2 (adrenalina) o beta-1 y beta-2 (isoproterenol) o selectivos (salbutamol, terbutalina, salmeterol y otros), que solo actúan sobre los receptores beta-2, siempre que no se superen las dosis terapéuticas. Los primeros son los más antiguos y hoy día están prácticamente en desuso.

La adrenalina y el isoproterenol no se recomiendan en la actualidad; en primer lugar, por los efectos colaterales, especialmente cardiovasculares, derivados de la falta de especificidad y además, por la escasa duración del efecto, debido a sus características farmacocinéticas.

En algunas ocasiones la adrenalina se emplea por vía s.c. en personas jóvenes sin trastornos cardiovasculares, o que por algún motivo no puedan recibir los agonistas específicos por aerosol.

Los agonistas beta-2 específicos como el sabutamol y la terbutalina tienen eficacia inmediata en un ataque agudo y/o grave de asma. Su empleo regular no se acepta porque como ya se ha explicado, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica y por lo tanto, los antiinflamatorios son los fármacos de elección para el tratamiento profiláctico (evitar los síntomas).

Son también fármacos seguros y eficaces para evitar el asma inducida por el ejercicio.

Acciones farmacológicas útiles en el tratamiento del asma bronquial:

1. Producen relajación de la fibra lisa bronquial, por estímulo de los receptores beta-2 del músculo liso bronquial y provocan broncodilatación. Se comportan como un antagonista del calcio fisiológico. La relajación se produce independientemente del espasmógeno actuante.
2. Inhiben la liberación de mediadores de la inflamación desde las células cebadas (FNT e histamina).
3. Incrementan la actividad mucociliar y favorecen la excreción del mucus.

Es oportuno aclarar que se ha demostrado que a pesar de que los agonistas beta inhiben la liberación de mediadores de la inflamación, su administración (por cualquier vía) no disminuye la hiperreactividad bronquial. Por esta razón, se prefieren los antiinflamatorios para el tratamiento crónico y los agonistas beta se reservan exclusivamente, para el tratamiento sintomático.

En cuanto a los agonistas selectivos de los receptores beta-2 se pueden clasificar atendiendo a la duración de su acción en:

1. Agonistas beta-2 de corta duración: el salbutamol y la terbutalina que tienen un inicio de acción rápido (pocos minutos), con un efecto máximo alrededor de los 30 min y una duración entre 4 y 6 h. Se recomienda su empleo a demanda, según las necesidades del paciente (para control de los síntomas), sin sobrepasar los 800 μg /día en el caso de los inhaladores a dosis fijas. El rebasar las dosis recomendadas incrementa las reacciones adversas por pérdida de la especificidad. El peligro mayor de estos compuestos, es la tendencia que tienen los pacientes a la automedicación por períodos prolongados y el agravamiento de los síntomas. Es recomendable educar a los pacientes en el conocimiento de su enfermedad para reclamar la ayuda médica a tiempo. Entre las posibles causas de muerte por asma en los últimos tiempos, se señala la asistencia tardía de los pacientes a los cuerpos de guardia, por automedicación con agonistas betaadrenérgicos.
2. Agonistas beta-2 específicos de larga duración: como ejemplo, el salmeterol que se administra por inhalación, posee un inicio de acción lento y una duración de 12 h. No es útil para el tratamiento del broncospasmo agudo. A diferencia de los de corta duración se emplea de forma regular (2 bocanadas/2 veces al día). En la actualidad se recomienda su uso en pacientes con asma nocturna moderada, asociado a dosis bajas de corticoides inhalados (Tablas 12.2 y 12.4).

Reacciones adversas. Entre las más frecuentes que aparecen con el uso de los agonistas selectivos beta-2 adrenérgicos en el asma bronquial están; tremor (por estímulo de los receptores beta-2 localizados en músculo esquelético), palpitaciones y taquicardia refleja por vasodilatación arterial. El nerviosismo y la cefalea no son raros.

Cuando se emplea la vía i.v. (poco frecuente) o la vía inhalatoria en dosis altas por períodos prolongados puede aparecer; hipopotasemia, hiperglucemia,

trastornos graves del ritmo cardíaco y disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

Para los agonista beta-2 de larga duración se habla de incremento del riesgo de muerte por asma, aspecto aún por determinar.

Vías de administración. Inhalatoria, oral e i.v. en el caso del salbutamol. La terbutalina puede ser inhalatoria y oral. El salmeterol solo por vía inhalatoria.

Formas de presentación y dosis. Salbutamol; inhalador de dosis fijas que entrega 100 μg por *puff* o bocanada. Las dosis son de 1 a 2 bocanadas según necesidad. Preferible no sobrepasar las 8 en el día.

Soluciones para nebulizadores a 0,1 y 0,5 %. Para aerosoles por nebulizador se recomienda 2,5 a 5 mg disueltos en 2 mL de solución salina por dosis, cada 4 o 6 h. Puede acortarse el intervalo entre dosis en pacientes con ataques severos, con compromiso para la vida, hasta que seda el broncospasmo. En niños 0,15/mg/kg/dosis, sin sobrepasar la del adulto.

Para la v.o. se puede encontrar; jarabe con 2 mg/5 mL y tabletas de 2 mg. Las dosis recomendadas son de 2 a 4 mg cada 6 u 8 h en adultos y 0,1 mg/kg por dosis (máximo 2 mg/dosis) cada 6 u 8 h en niños.

El salmeterol se presenta en inhaladores en dosis fijas que entregan 25 o 50 μg/bocanada o *puff*. Las dosis habituales son de 1 o 2 bocanadas cada 12 h (100 μg/día). En algunas ocasiones se pueden prescribir hasta 200 μg/día.

Metilxantinas

Las 3 metilxantinas de uso humano son la cafeína, la teobromina y la teofilina. La cafeína y la teofilina son constituyentes del café y el té, bebidas de consumo social frecuente en la población y la teobromina de la cocoa. Las bebidas con sabor a cola casi siempre contienen cantidades importantes de cafeína.

La xantina que ha tenido uso clínico es la teofilina. Esta se emplea en medicina combinada con la etilendiamina para incrementar su solubilidad y se conoce como aminofilina.

Hace más de 200 años William Withering recomendaba ingerir una tasa de café fuerte para aliviar los síntomas agudos del asma. Hoy día ha disminuido considerablemente la importancia de la teofilina en el tratamiento del asma bronquial. Está relegada a medicamento de segunda línea (Tabla 12.4) por sus características farmacocinéticas ($t_{½}$ muy variable e interacciones medicamentosas) y sus RAM muy frecuentes dependientes de la dosis (estrecha ventana terapéutica), al tratamiento de pacientes con síntomas predominantemente nocturnos (preparados de liberación sostenida). En algunos países como Cuba, también se emplea en el tratamiento de las crisis severas y en el estado de mal asmático (discutido por muchos) después de los agonistas beta-2 y con las precauciones debidas (administración i.v. lenta, antecedentes de administración de aminofilina en el paciente, etc.).

En algunos textos y revisiones pueden encontrarse que defienden el uso de la teofilina, las razones que aducen son: posible acción antiinflamatoria que pudiera aparecer en bajas dosis (concentraciones plasmáticas de solo 5 μg/mL) y el bajo costo de esta, lo que sería de especial interés en países pobres.

Acciones farmacológicas generales. Todas las xantinas estimulan el SNC, el músculo cardíaco y el estriado en general, tienen una acción diurética débil y relajan el músculo liso especialmente el de los bronquios y producen broncodilatación. Esta última acción es clínicamente válida solo para la teofilina.

Acciones farmacológicas de la teofilina en el asma bronquial. Relaja el músculo liso bronquial. Acción más débil y de inicio más lento que la de los agonistas beta-2 inhalados; disminuye liberación de mediadores desde las células cebadas y eosinófilos sensibilizados; se ha afirmado que puede disminuir la respuesta de la fase tardía en el asma bronquial pero no la hiperreactividad de esta; incrementa la actividad mucociliar; puede disminuir los requerimientos de corticoides orales en pacientes con asma persistente corticoide dependiente y mejora la contractilidad del diafragma y la fatiga diafragmática en seres humanos, especialmente en pacientes con EPOC y en estado de mal asmático según algunos.

Mecanismo de acción. No se conoce bien, se dice de: la inhibición de la fosfodiesterasa, enzima encargada de la degradación del AMPc y por lo tanto incrementaría las concentraciones de AMPc intracelular. Esto explicaría la disminución de la liberación de las sustancias espasmógenas y proinflamatorias celulares y la relajación del músculo liso bronquial, con la broncodilatación y la posible acción antiinflamatoria. Las concentraciones necesarias para inhibir esta enzima son superiores a las que se alcanzan en el tratamiento del asma bronquial, luego no es posible aceptar este mecanismo; también se ha dicho que actúa como antagonista competitivo de los receptores de la adenosina. Se sabe que la emprofilina, inhibidor de la fosfodiesterasa, familia de la teofilina y más potente como broncodilatador, no antagoniza los receptores de la adenosina. Otras acciones como la

diurética, sí parecen estar relacionadas con el bloqueo de los receptores de la adenosina; la interacción con proteínas reguladoras de los nucleótidos de guanina (proteína-G); el incremento de la liberación de catecolaminas; la disminución de las concentraciones de calcio intracelular disponible; los efectos sobre el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana (disminución de la liberación de leucotrienos y de prostaglandinas) y la acción antiinflamatoria en bajas dosis, la cual es motivo de controversia todavía.

Tantas teorías ponen en evidencia que el mecanismo celular preciso por el cual es útil en el asma no se conoce, es decir por qué produce la relajación del músculo liso bronquial y la posible acción antiinflamatoria.

Características farmacocinéticas. Son una de las limitantes del uso clínico de la teofilina; la variabilidad individual del metabolismo y la ventana terapéutica pequeña, que da lugar a un margen de seguridad pequeño, son dificultades evidentes para su empleo en pacientes asmáticos.

Se absorbe bien desde el TGI. Se metaboliza en el hígado y solo 5 a 15 % se elimina por la orina sin modificar. El $t_{½}$ en adultos es de 8 a 9 h, menor en niños y mayor en recién nacidos, prematuros y ancianos. Existen diferencias importantes en el $t_{½}$ de eliminación, tanto entre individuos, como en un mismo sujeto en diferentes situaciones.

El $t_{½}$ puede prolongarse en pacientes con insuficiencia cardíaca, daño hepático y durante infecciones virales agudas. Se acorta en los fumadores y cuando se ingieren comidas ricas en proteínas.

Un número importante de medicamentos pueden afectar las concentraciones plasmáticas de la teofilina. Las sustancias que incrementan la actividad de las enzimas del citocromo P-450 como la rifampicina, fenobarbital, difenilhidantoína y carbamazepina, disminuyen las concentraciones en plasma de este fármaco. Por el contrario, las que inhiben al P-450 incrementarán las concentraciones de teofilina en sangre (eritromicina, ciprofloxacina, bloqueadores de los canales de calcio y cimetidina).

Los preparados orales de teofilina de corta duración, alcanzan las concentraciones máximas alrededor de las 2 h y los de liberación sostenida, entre 8 y 12 h en dependencia del producto. Existen grandes diferencias en la velocidad de la absorción y la afectación de esta por alimentos entre los preparados de los diferentes laboratorios farmacéuticos, por lo que hay que ser cuidadosos al respecto.

Reacciones adversas. Las principales aparecen en el SNC, el aparato cardiovascular y el TGI y son dependientes de las concentraciones sanguíneas. Algunas como la anorexia, las náuseas y el nerviosismo aparecen a las concentraciones terapéuticas (10 a 20 μg/mL). También puede ocasionar frecuentemente cefalea, vómitos, taquicardia, insomnio, irritabilidad y falta de atención en los niños por lo que puede disminuir el rendimiento escolar.

Las arritmias graves y las convulsiones aparecen casi siempre en dosis tóxicas. La administración i.v. rápida de teofilina (menos de 20 min) puede ocasionar trastornos severos del ritmo cardíaco y muerte, por esto se debe administrar siempre lentamente.

Vías de administración. Se puede administrar por v.o., la vía rectal se rechaza por presentar una absorción impredecible (errática) y por la gran incidencia de proctitis. También se administra por vía i.v. lenta.

Formas de presentación y dosis. Tabletas de corta duración para administración oral de 170 mg. Tabletas de liberación sostenida con duraciones entre 12 y 24 h y contenido de acuerdo con el fabricante. Ampollas de 250 mg/10 mL.

Dosis. La dosis de teofilina de liberación sostenida es de 300 a 800 mg/día (adultos), repartida en 1 o 2 tomas al día, en dependencia del fabricante. Para niños mayores de un año de 12 a 20 mg/kg/día sin pasar de 800 mg/día. Se recomienda comenzar con dosis bajas e ir incrementando hasta alcanzar la dosis terapéutica en el paciente.

Las tabletas de corta duración y los supositorios no se aconsejan.

Por vía i.v. tanto niños como adultos comenzar con 6 mg/kg (a una concentración de 25 mg/mL) en no menos de 20 min. Después se puede continuar con una infusión continua en dosis de 0,45/mg/kg/h en adultos y entre 0,8 y 1 mg/kg/h en niños menores de 12 años. Si no se puede realizar la infusión continua por cualquier motivo, se recomienda administrar entre 4 y 6 mg/kg en 20 min cada 6 h.

De ser posible es recomendable determinar las concentraciones plasmáticas y mantenerlas entre 10 y 15 mg/mL que son concentraciones seguras y eficaces.

Anticolinérgicos

Desde hace muchos años los anticolinérgicos se han empleado en el tratamiento del asma bronquial. En Cuba existe el antecedente de pacientes asmáticos que aspiraban el humo y tomaban cocimientos de hojas o flores de la campana (*Datura stramonium L*) para aliviar las crisis de asma. La campana contiene alcaloides de acción anticolinérgica.

Uno de los inconvenientes principales para el uso de anticolinérgicos en el tratamiento del asma, radicaba en los efectos colaterales y la vía de administración de los preparados disponibles. En la década de los años 70 a 80 del siglo XX surgió el bromuro de ipratropio (BI), un fármaco con acción anticolinérgica y que se puede administrar por vía inhalatoria. Unido a lo señalado, está la observación de que las vías parasimpáticas pueden tener un papel relativamente importante en el broncospasmo de algunos pacientes asmáticos, especialmente en el producido por agentes irritantes.

El bromuro de ipatropio es un derivado cuaternario de la n-isopropil-atropina. Es un antagonista inespecífico de los receptores muscarínicos (M).

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. Bloquea los receptores M3 localizados en el músculo liso bronquial provocando broncodilatación, disminuye la secreción de *mucus* e incrementa la actividad mucociliar. Estas acciones son menos potentes que las de los agonistas beta-2 específicos. No tiene acción en la fase tardía del asma, lo que carece de acción específicos antiinflamatoria, tampoco disminuye la hiperreactividad bronquial. No tiene acción antinflamatoria porque no actúa en la fase tardía

Se ha señalado una acción sinérgica con los agonistas beta-2 que puede tener utilidad clínica (incrementa el efecto y prolonga la acción) en los ataques ligeros, moderados o severos de asma bronquial y en pacientes con EPOC.

Su principal uso médico es en el tratamiento de la EPOC y en pacientes asmáticos que no respondan a los agonistas beta-2, es decir es un medicamento de segunda línea en el asma bronquial.

Características farmacocinéticas. Tiene un inicio de acción lento. El efecto máximo se alcanza después de 30 min y la duración de la acción es alrededor de 3 a 5 h. En algunos casos puede prolongarse hasta 8 h. No se absorbe por el tracto digestivo y muy poco en la mucosa bronquial.

Reacciones adversas. Es seguro y bien tolerado. Lo que con más frecuencia aparece es boca seca y en ocasiones irritación faríngea. Los síntomas por bloqueo colinérgico sistémico (incremento de la FC, retención urinaria y constipación) son raros.

Vías de administración. Inhalatoria.

Formas de presentación y dosis. Inhaladores a dosis fijas que entregan 40 μg/*puff* y solución para nebulizadores con 0,25 mg/mL.

El inhalador en dosis fijas se usa a demanda 80 μg/dosis sin pasar de 320 μg/dia. En adultos, el nebulizador con aire comprimido se puede administrar 0,5 mg/dosis cada 30 min hasta 3 dosis.

Antiinflamatorios en el asma bronquial

Entre los antiinflamatorios en el asma bronquial se encuentran:

1. Cromoglicato de sodio.
2. Nedocromil.
3. Glucocorticoides.

Cromoglicato de sodio y nedocromil

El cromoglicato de sodio se sintetizó en 1965 a partir de una cromona obtenida de la Ammi visnaga, planta empleada por los antiguos egipcios por sus propiedades espasmolíticas.

De forma puramente accidental se probó y se demostró su eficacia en humanos con asma bronquial sin que se realizara un estudio previo en animales.

La eficacia del del cromoglicato hoy día se discute y la OMS valora su retirada del listado de medicamentos esenciales.

Acciones y mecanismo de acción. El cromoglicato de sodio y el nedocromil (compuesto relacionado) no tienen acción broncodilatadora. Si se administran profilácticamente pueden reducir tanto la fase temprana como la tardía de la respuesta asmática. Disminuyen la hiperreactividad bronquial.

Son efectivos en el asma inducida por ejercicio, por agentes irritantes (sustancias químicas, contaminantes ambientales, etc.) y por antígenos. Una tercera parte de los asmáticos no responden al tratamiento con estos fármacos, pero es imposible predecir quiénes se beneficiarán. Se conoce que los niños y los jóvenes menores de 20 años responden mejor al tratamiento. Se necesitan 6-8 semanas para obtener una buena respuesta, luego no se debe desistir su uso hasta que transcurra este tiempo. Su indicación es en la prevención de los síntomas (profiláctico).

El *mecanismo de acción* no se conoce bien. En un inicio se pensó que actuaban disminuyendo la liberación de sustancias espasmógenas desde los mastocitos sensibilizados. Hoy se conoce que esta no es la razón principal, ya que existen otras sustancias tanto o más potentes, que poseen este efecto y no son útiles en el tratamiento del asma bronquial.

Se plantea que afectan los canales de cloruro y por lo tanto, disminuyen la excitabilidad de las membranas en algunas células. Ello ocurre, especialmente, en células nerviosas que inervan vías aéreas, en mastocitos que disminuyen la liberación de mediadores en la fase temprana de la respuesta antígeno-anticuerpo, y en los eosinófilos, con la disminución de la respuesta inflamatoria a la inhalación de alergenos. La inhibición de la degranulación de mastocitos ocurre, de manera exclusiva, en pulmón humano y de monos, pero no en la piel.

En resumen, sus efectos profilácticos son la consecuencia de la inhibición de la descarga de mediadores de la inflamación provenientes de diversos tipos celulares, así como de la disminución en él numero de células infiltrantes.

Características farmacocinéticas. Prácticamente no se absorbe en el TGI ni por los pulmones. Solo pasa a la circulación 10 % de la dosis administrada por vía inhalatoria. Este fármaco absorbido es eliminado sin modificar, por la bilis y por la orina. El $t_{½}$es de 90 min.

Reacciones adversas. El cromoglicato de sodio y el nedocromil son fármacos seguros. Los efectos adversos son pocos e infrecuentes. Raramente se observan, broncospasmo, edema laríngeo, cefalea, erupciones cutáneas y náuseas.

Las más frecuentes son la tos e irritación de las vías aéreas superiores. El nedocromil tiene el inconveniente de poseer un mal sabor.

Vías de administración. El cromoglicato de sodio se administra por vía inhalatoria. También se puede administrar (en preparados adecuados), de forma tópica en la conjuntiva ocular y en la mucosa nasal, para el tratamiento de la conjuntivitis y la rinitis alérgicas respectivamente.

Formas de presentación. El cromoglicato de sodio se puede encontrar como aerosol presurizado en dosis fijas (5 mg/*puff)*, inhaladores de polvo seco (*spinhaler*, con cápsulas de 20 mg) y solución para nebulizadores (ampolletas de 20 mg). También se pueden encontrar colirios y gotas nasales en soluciones a 4 %.

Dosis. 1 o 2 puff o una cápsula (20 mg) cada 6 u 8 h por períodos no inferiores a 6 u 8 semanas.

Glucocorticoides

Se emplean en el tratamiento del asma bronquial desde comienzos de la década de los años 50 del siglo XX. El incremento de los conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y el surgimiento de preparados que se pueden administrar por vía inhalatoria y poco absorbibles, los colocaron desde 1990 en la primera línea del tratamiento del asma (Tabla 12.4).

Al igual que el cromoglicato de sodio y sus similares, son agentes antiinflamatorios en el tratamiento del asma. Los glucocorticoides son más potentes y pueden administrarse además por vía sistémica. Son útiles tanto en el tratamiento de los síntomas como profilácticos. Es bueno tener presente que el cromoglicato de sodio tiene como ventaja su seguridad pero solo es de uso profiláctico.

Los glucocorticoides inhalados se emplean en el tratamiento profiláctico en el asma ligera a moderada y los sistémicos para las exacerbaciones agudas y en el asma intensa crónica (Tabla 12.4). Aunque en las guías para el tratamiento del asma bronquial con frecuencia se encuentra, la recomendación de ante un asma que empeora (deterioro del flujo pico espiratorio o incremento de la severidad y/o frecuencia de los síntomas) se doblen las dosis del corticoide inhalado que está recibiendo el paciente, antes de recurrir a los corticoides orales, no existen evidencias de la efectividad de esta conducta y es más, un ensayo clínico a doble ciegas, cuyo objetivo principal era evaluar esta conducta terapéutica, no encontró diferencias entre el grupo que dobló la dosis del corticoide inhalado y el que utilizó un inhalador de placebo para doblar la dosis, en cuanto al consumo de prednisona oral de rescate.

Acciones de los glucocorticoides en el ataque agudo de asma bronquial

Se puede decir que un ataque agudo de asma es aquel en el que los síntomas empeoran rápidamente, existe peligro potencial para la vida y no mejora después de administrar 2 dosis de agonistas beta-2 en aerosol y/o broncodilatadores i.v. Existen variables clínicas más precisas para su definición que pueden encontrarse en un tratado de medicina interna.

Hoy día se dice que todo paciente en ataque agudo de asma debe ser tratado con glucocorticoides sistémicos. Se señala que la incorporación tardía de estos, en el tratamiento de los pacientes, es una de las principales causas del incremento de la mortalidad por asma en el mundo, en los últimos años.

La eficacia de los glucocorticoides en el asma dependerá de:

1. La dosis diarias y de la frecuencia de administración.
2. De la técnica inhalatoria (solo en uso profiláctico).
3. Del tiempo de tratamiento.

Son capaces de:

a) Acelerar la mejoría de la función pulmonar.
b) Disminuir la necesidad de hospitalización la duración de esta.
c) Disminuir las recaídas.

El principal inconveniente de los corticoides en el ataque agudo de asma es la demora en su inicio de acción. La mejoría de la función pulmonar aparece a las 6 u 8 h, es independiente de si la administración es oral o i.v. Esto se debe a que están involucrados mecanismos nucleares de inducción de síntesis de proteínas.

De forma resumida se puede decir que los glucocorticoides:

1. Disminuyen el cúmulo de células inflamatorias, sobre todo de eosinófilos.
2. Disminuyen la liberación de mediadores (leucotrienos, prostaglandinas, IL, FNT, FAP, etc.) y la permeabilidad vascular.
3. Restablecen la respuesta de los receptores beta-2 a sus agonistas.
4. Por todo lo anterior disminuye el edema de la mucosa, la secreción de *mucus* y la broncoconstricción.

El mecanismo de acción a nivel celular se explica por la interacción con receptores citoplasmáticos, que determinan cambios a nivel del núcleo, que resultan en la inducción de la síntesis de proteínas específicas (Fig. 12.4). Por ejemplo, inducen la síntesis de lipocortina, proteína inhibidora de la fosfolipasa A_2. El resultado es, disminución de la liberación de ácido araquidónico, precursor de prostaglandinas y leucotrienos, por lo tanto disminución de la síntesis y liberación de dichos mediadores y de la inflamación.

Reacciones adversas. Durante la administración de ciclos cortos de glucocorticoides (no más de 3 semanas ni de 4 ciclos por año) no aparecen RAM serias. Las que aparecen son reversibles en su mayoría. Más frecuentes. Hiperpotasemia, hiperglucemia y retención hidrosalina. Las concentraciones de potasio y de glucosa es recomendable vigilarlas en los ancianos. Menos frecuentes. Se pueden encontrar: trastornos mentales, incluso psicosis; descompensación de una IC, HTA y miopatías.

No se contraindica su uso en el embarazo ni en la lactancia en pacientes con asma bronquial. La relación beneficio/riesgo siempre es superior.

Características farmacocinéticas, vías de administración, preparados y dosis. Las vías a emplear en esta situación (tratamiento del ataque agudo de asma bronquial) son la oral y la i.v. Los glucocorticoides habitualmente recomendados son la prednisona, prednisolona, hidrocortisona o metilprednisolona.

La hidrocortisona tiene la ventaja de tener un $t_{½}$ corto (8 a 12 h) pero la desventaja de una potente acción mineralocorticoide, y el riesgo de broncospasmo en pacientes alérgicos a la aspirina. Se administra por vía i.v. a dosis (100 a 300 mg cada 6 h) y se debe pasar a la v.o. o inhalada (de acuerdo con las condiciones del paciente y las formulaciones disponibles) tan pronto sea posible.

La metilprednisolona es un glucocorticoide de acción intermedia ($t_{½}$ de 12 a 36 h) al igual que la prednisona y la prednisolona. Se pueden administra por v.o. o i.v. Se absorben bien en el TGI.

A la metilprednisolona se le han señalado algunas ventajas en el tratamiento del ataque agudo de asma, pero que no son aceptadas por todos. Se ha planteado por algunos, que tiene una penetración broncopulmonar superior al resto de los glucocorticoides, pero no se refleja en una relación beneficio/costo superior. Las dosis recomendadas son: en adultos; 60-80 mg/día por v.o. en dosis única o repartido en 2 o 4 veces al día según el caso. Se puede llegar a administrar entre 80 y 120 mg/día repartido en 4 dosis en las primeras 48 h, si la gravedad del paciente así lo requiriera. En niños durante las primeras 48 h del ataque agudo, se debe suministrar 1 mg/kg cada 6 h, después 1 o 2 mg/kg/día (sin pasar de 60 mg/día) repartido en 2dosis. La vía i.v. solo se empleará en aquellos pacientes donde no sea posible la v.o. (i.v. 1 o 2 mg/kg cada 4 o 6 h).

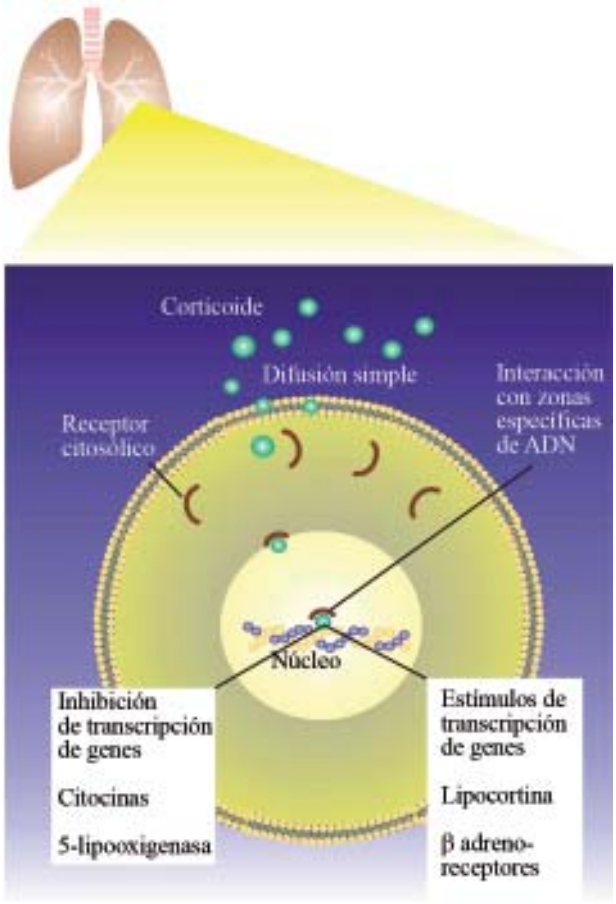


Fig. 12.4. Mecanismo de acción de los glucocorticoides.

La prednisona y la prednisolona también se absorben bien por el tracto gastrointestinal y por lo tanto, permiten v.o. y resultan más baratas. Son las más empleadas en Cuba, especialmente la primera. Las dosis recomendadas son entre 40 y 60 mg/día en adultos por v.o., repartidos entre 2 y 3 dosis diarias al inicio o preferiblemente dosis únicas matutinas o en días alternos. Las dosis en niños son entre 1 y 2 mg/kg/día. La vía i.v. se reserva para el tratamiento hospitalario de pacientes asmáticos que no puedan recibirla por v.o. (vómitos, respiración asistida, etc.). La duración del tratamiento con glucocorticoides, en el tratamiento del ataque agudo del asma bronquial, no debe ser menor de una semana.

Interacciones medicamentosas. La difenilhidantoína y la rifampicina pueden incrementar la degradación de los glucocorticoides por estimular la actividad de las enzimas del citocromo P-450. Los anticonceptivos orales pueden disminuir el metabolismo. Ambas situaciones pueden requerir ajustes de dosis.

Glucocorticoides en el tratamiento a largo plazo del asma. Glucocorticoides inhalados

Son los medicamentos más efectivos para el tratamiento del asma bronquial, disminuyen los síntomas, el consumo de agonistas beta-2 inhalados, las exacerbaciones y los ingresos hospitalarios, por lo tanto, mejoran la calidad de vida de estos pacientes. Poseen una buena relación beneficio/costo.

Desde la introducción de los glucocorticoides en el tratamiento del asma en los años 50 del siglo XX, se conocía de sus acciones beneficiosas, pero también se observó que el tratamiento prolongado se veía limitado por la aparición de serias RAM.

En los pasados años 70 surgió un grupo de glucocorticoides que se podían administrar por vía inhalatoria y que a su vez, eran pobremente absorbidos por el TGI o la mucosa bronquial. Estas características permiten realizar una acción antiinflamatoria tópica a nivel broncopulmonar con mínimos efectos adversos sistémicos.

Numerosos pacientes que necesitaban administración continua de glucocorticoides orales, se beneficiaron del surgimiento de los glucocorticoides inhalados.

Las *acciones farmacológicas* son las mismas que cuando se administran por vía sistémica. En tratamientos prolongados, son capaces de disminuir la hiperreactividad bronquial. En algunos pacientes con tratamientos muy prolongados, disminuyen no solo la respuesta de la fase tardía, como está descrito para todos, si no también la temprana (asma alérgica e inducida por ejercicios), al inhibir la síntesis de IL-3 que regula la producción de mastocitos. En la tabla 12.4 se observaron las dosis e indicaciones de los glucocorticoides inhalados más empleados (beclometasona y budesonide) en los tratamientos prolongados del asma persistente.

La dosis total diaria se debe repartir en 2 y en ocasiones hasta 4 administraciones diarias, en dependencia del paciente y la dosis total que se debe administrar. La mejoría de los síntomas aparece entre 3 y 7 días de iniciado el tratamiento. En los pacientes con dosis altas (más de 1 000 mcg/día) niños o ancianos con dificultad en realizar la maniobra inhalatoria correctamente, o pacientes con disfonía o candidiasis bucal se recomienda adicionar una cámara espaciadora al inhalador presurizado de dosis fijas o al de polvo seco (Fig. 12.3).

Reacciones adversas de los corticoides inhalados. En general son bien tolerados en dosis de hasta 1 000 mcg/día. Los efectos adversos que con mayor frecuencia aparecen son la candidiasis oral y la disfonía (reversible), lo que se puede disminuir recomendando a los pacientes enjuagarse bien la boca después de cada inhalación y el uso del espaciador. Este mejora la coordinación de la técnica inhalatoria e incrementa la cantidad de fármaco que alcanza su sitio de acción y disminuye el que se deposita en la faringe.

Cuando las dosis diarias superan los 1 000 mcg/día, por períodos superiores a 1 mes, puede ocurrir supresión del eje hipotálamo-hipofisario. En estos casos es recomendable que los pacientes, si sufrieran un estrés quirúrgico o similar, lo refieran y/o porten una tarjeta que los identifique como consumidores de estos fármacos para administrar, si fuera necesario, corticoides sistémicos.

Recientemente ha aparecido publicado un estudio que realiza una revisión sistemática de las publicaciones donde se reportan reacciones adversas, relacionadas con el uso de corticoides inhalados en el tratamiento del asma bronquial, de manera que establezca las diferentes categorías de las evidencias científicas disponibles para los efectos adversos más temidos, o que pueden limitar su uso, algunas aparecen más adelante comentadas.

En los niños puede verse un retraso del crecimiento que solo acostumbra a repercutir en la talla final de adulto, cuando las dosis son altas y/o los tratamientos muy prolongados (más de 4 años). Por lo regular, lo que resulta afectado en algunos casos, es la velocidad de crecimiento a corto plazo.

En adultos y niños se ha visto que las dosis elevadas por largos períodos (4-6 años) pueden alterar los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, aunque se desconoce su importancia clínica. En las mujeres sometidas a dichos tratamientos, pueden disminuir la densidad ósea e incrementar el riesgo de osteoporosis.

Se han descrito especialmente en mujeres y ancianos, también con tratamientos prolongados en dosis altas, algunos trastornos de la piel (adelgazamiento y enrojecimiento), sin que ello afecte la relación beneficio/riesgo.

En cuanto a la aparición de glaucoma y cataratas, puede verse un discreto incremento del riesgo en ancianos con tratamientos por largos períodos y especialmente si las dosis son también elevadas.

Referente a los efectos adversos menos graves, se sabe que las formulaciones farmacéuticas de polvo seco sobre la base de lactosa en niños, pueden dar lugar a la aparición de caries dentales. Es aconsejable por esta razón el uso del espaciador, enjuagues bucales y un cepillado frecuente.

Reacciones adversas asociadas a la administración de glucocorticoides sistémicos por períodos prolongados. En el asma bronquial son los mismos que cuando se administran con otros propósitos. La supresión del eje hipotálamo-hipofisario que puede ocasionar insuficiencia suprarrenal aguda es un riesgo si se retiran bruscamente y ello puede demorar en retornar a la normalidad y en ocasiones necesita tratamiento.

Otros efectos pueden ser HTA, retención hidrosalina, hiperglucemia y glucosuria en pacientes diabéticos (no se contraindican); incremento de la susceptibilidad a las infecciones (TB por ejemplo), osteoporosis (fracturas patológicas), atrofia muscular y miopatías; trastornos de conducta, catarata subcapsular posterior, hábito *cushingoide* (obesidad central, cara de luna llena, acné, hirsutismo y extremidades con atrofia muscular), equimosis y otros.

Estos efectos pueden ser graves, a mayor $t_{½}$ del glucocorticoide mayor frecuencia de aparición. Esta es una de las razones por lo que no se recomiendan preparados de depósito (triamcinolona de depósito por vía i.m.) o los de $t_{½}$ prolongado (dexametasona).

Para disminuir estos efectos en los pacientes con asma persistente grave, que es posible requieran administración de glucocorticoides orales por largo tiempo se recomienda:

1. Emplear glucocorticoides de $t_{½}$ intermedio (prednisona y prednisolona) a las dosis mínimas necesarias para controlar la enfermedad y evaluación frecuente del paciente (al menos mensual).
2. Administrar la dosis requerida en una sola matutina y preferiblemente en días alternos. De esta manera al hacer coincidir los picos terapéuticos con los de los corticoides endógenos se presentan menos RAM.

Modificadores de los leucotrienos

Los leucotrienos son productos del metabolismo del ácido araquidónico que favorecen la migración celular, la producción de *mucus*, de edema y causan broncoconstricción.

Entre los fármacos que modifican la acción de los leucotrienos se incluyen los inhubidores competitivos de los receptores LTD-4 y LTE-4 (montelukast y zafirlukast) y los inhidores de la 5-lipooxigenasa (zileuton) (Fig. 12.5).

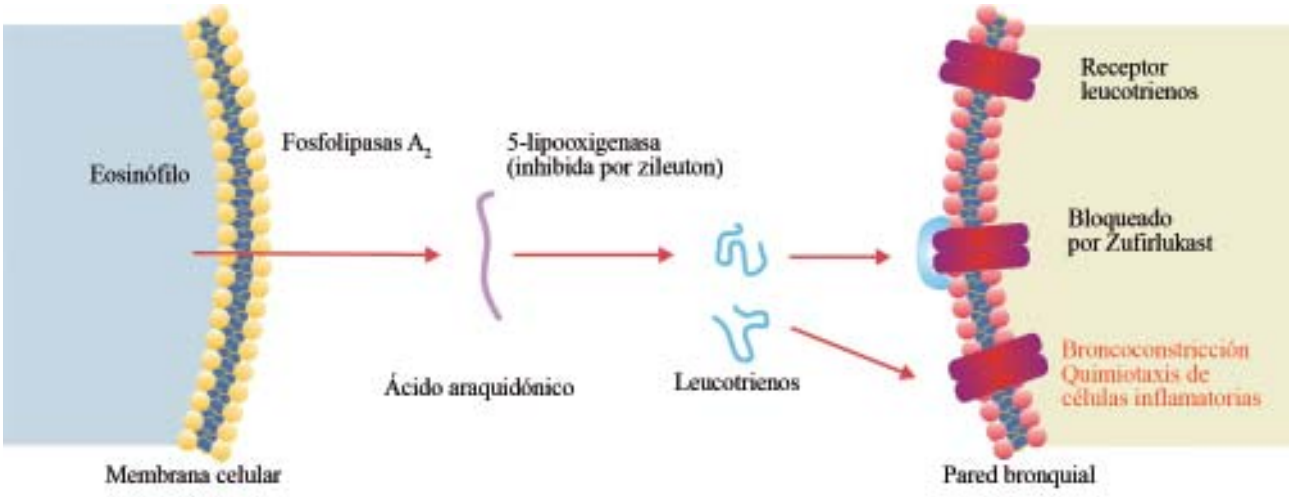


Fig. 12.5. Mecanismo de acción de los fármacos que actúan modificando a los leucotrienos.

Aunque todavía no se ha establecido bien su importancia en el tratamiento del asma bronquial son fármacos por ahora para el control a largo plazo y la prevención de los síntomas en pacientes mayores de 12 años (más de 6 años para el montelukast) con asma leve o moderada. Son todos fármacos para administración oral y no se recomiendan en el tratamiento agudo. Hoy día resultan más caros que el resto de las alternativas.

El zafirlukast puede prevenir el asma inducida por aspirina u antígenos y el broncospasmo por ejercicio. Su acción broncodilatadora es solo 1/3 de la del salbutamol. Puede tener acción aditiva con este. Aparecen algunas interacciones medicamentosas mediadas por las enzimas del citocromo P-450.

El zileuton inhibe la producción de leucotrienos LTC-4, LTD-4 (potentes broncoconstrictores) y del LTB-4 que favorece la migración de leucocitos en la mucosa bronquial. Impide el desarrollo del broncospasmo producido por antígenos y por el ejercicio e inhibe o disminuye la fase tardía inflamatoria del asma. Es poco potente, tiene un $t_{½}$ corto y necesita altas dosis 3 o 4 veces al día. Puede ocasionar incremento de las transaminasas (TGO y TGP) dependiente de la dosis.

Con el montelukast en ensayos clínicos controlados, se ha observado que después de 3 a 12 semanas de tratamiento en pacientes con asma persistente (ligera-moderada) mejora los síntomas, las variables respiratorias y disminuye el consumo de agonistas beta-2 inhalados de corta duración, pero no es superior a la betametasona inhalada.

Este fármaco se absorbe bien por v.o., las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 3 h de administrado en adultos y a las 2 h en niños. La biodisponibilidad oral es de 64 % y el $t_{½}$ está entre 2,7 y 5,5 h. Su excreción es fundamentalmente a través de las heces fecales. Pueden aparecer interacciones medicamentosas con inductores enzimáticos (fenobarbital y rifampicina). Las dosis recomendadas son de 10 mg/día en adultos y 5 mg/día en niños.

En cuanto a las reacciones adversas se debe tener presente que no se dispone de mucha información en administraciones prolongadas, pues es un medicamento joven. Por períodos cortos de administración (semanas o meses) las RAM más frecuentes son TGI y cefalea.

Se han reportado algunos casos de eosinofilia similares a la vasculitis de Churg-Strauss pero sin hepatotoxicidad.

No se deben emplear durante el embarazo o la lactancia.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Es también una enfermedad frecuente en la población. Se caracteriza por la presencia de obstrucción progresiva y no reversible de las vías aéreas.

El diagnóstico y la gravedad dependen de la frecuencia de los síntomas respiratorios y del grado de obstrucción evidenciado en las pruebas funcionales respiratorias. El tabaco es el factor causal principal y su abandono la mejor estrategia terapéutica.

El objetivo del tratamiento en estos pacientes es mejorar los síntomas, la calidad de vida, disminuir o retardar la aparición de complicaciones y prevenir el deterioro de la función pulmonar.

Abandonar el hábito de fumar y la oxigenoterapia en las fases avanzadas, son las únicas medidas que han demostrado disminuir la progresión de la enfermedad.

Los medicamentos disponibles para su tratamiento son los mismos que los empleados para el tratamiento del asma y se emplean, al igual en esta, siguiendo una estrategia escalonada, que tiene en cuenta la gravedad del paciente (Tabla 12.5).

Tabla 12.5. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la gravedad de los síntomas

Síntomas ligeros no continuos	Agonistas beta-2 inhalados de corta duración o bromuro de ipratropio a demanda
Síntomas ligeros o moderados persistentes	Uso regular del broncodilatador (bromuro de ipratropio inhalado y/o agonistas beta-2 de corta duración inhalados) Si la prueba con corticoides es positiva se pueden administrar corticoides inhalados
Enfermedad grave	Se puede elegir teofilina de liberación sostenida 200-400 mg cada/12 h o 400-800 mg al acostarse También se puede considerar como alternativa, el uso de los agonistas beta-2 inhalados de larga duración, cada 12 h o al acostarse Cuando los síntomas no mejoran se puede hacer un ciclo corto con corticoides orales 40-60 mg/día por 7-14 días

En cada escalón se debe insistir en las medidas generales, revisar la técnica inhalatoria y el cumplimiento del tratamiento y tratar las exacerbaciones.

Otros fármacos también son empleados, pero con indicaciones específicas en determinadas situaciones (antibióticos) y controvertidos en otros casos (mucolíticos). En distintos capítulos del texto encontrarán desarrollados estos temas, aquí se resaltan aquellos fármacos de uso común con el asma y sus ventajas o desventajas en la EPOC.

No se recomienda el uso de cromoglicato de sodio ni de agonistas beta-2 orales y tampoco los antagonistas de los leucotrienos pues no se dispone de información para ello.

Broncodilatadores

Al igual que para el asma los disponibles son bromuro de ipatropio, los agentes beta-2 específicos inhalados (salbutamol, terbutalina y sameterol) y la teofilina.

De manera general los broncodilatadores no mejoran, o lo hacen muy discretamente, la función pulmonar y no incrementan la sobrevivencia. Aunque la reversibilidad de la obstrucción bronquial es muy pequeña (a diferencia del asma bronquial), mejoran los síntomas ligeramente en muchos pacientes y por lo tanto la calidad de vida.

Se prefieren el bromuro de ipatropio y los agonistas beta-2 específicos de corta duración a demanda o por pauta en dependencia del paciente.

El bromuro de ipatropio que como se conoce tiene un inicio de acción más lento y es menos potente que los agonistas beta-2 específicos (salbutamol y terbutalina), es capaz de mejorar variables espirométricas, lo que no hacen los segundos. Está descrita una acción sinérgica entre ambos que puede ser útil en estos pacientes.

En cuanto a los agonistas beta-2 específicos de larga duración (salmeterol), no está bien definido su lugar en el tratamiento de estos pacientes. Se reservan para pacientes graves.

La teofilina, cuyas características ya se han estudiado, solo se recomienda en pacientes graves, que no mejoran con los anteriores, pues los beneficios son pocos y la frecuencia de RAM es alta.

Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides inhalados por períodos prolongados en el tratamiento de pacientes con EPOC es controvertido.

Los glucocorticoides orales en ciclos cortos, se recomiendan en el tratamiento de las exacerbaciones, si se conoce de respuestas previas positivas a estos, hay poca respuesta a los broncodilatadores o es el comienzo de la enfermedad en el paciente.

Con los glucocorticoides inhalados por períodos prolongados no se ha podido demostrar mejoría de la función pulmonar. Existen reportes de que la fluticasona, en dosis de 1 000 mcg/día por 3 años en pacientes con EPOC moderada-severa, disminuye significativamente la frecuencia de las exacerbaciones e incrementan la calidad de vida de los pacientes. El volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF 1) no mejoró estadísticamente en estos pacientes, pero sí se observó una discreta respuesta positiva. Estos estudios señalan que la disminución de la frecuencia de las exacerbaciones y la mejoría de la calidad de vida, es suficiente para recomendar su uso en este grupo de pacientes.

En resumen, mientras no se aclare si la administración de glucocorticoides inhalados por períodos largos pueden impedir la progresión de la enfermedad, se recomienda de manera general probar con ciclos cortos orales en todos los casos con EPOC moderada/grave o en pacientes con enfermedad ligera que consuman broncodilatadores, más de una vez por día. Los glucocorticoides inhalados (budesonida 1 000 mcg/día, beclometasona 800 mcg/día o fluticasona 500 mcg/día repartidos en 2 o 4 inhalaciones/día), se indicarán solamente en pacientes con antecedentes de respuesta favorable a glucocorticoides y que no respondan o no mejoren con broncodilatadores.

Al igual que en el asma bronquial, cuando no se cumple con el tratamiento (abandono del hábito de fumar, etc.), y la mala técnica inhalatoria, son las principales causas de no mejoría de los pacientes. Se debe educar y revisar el empleo de los dispositivos para la inhalación, tanto en pacientes con asma bronquial como con EPOC.

Bibliografía

Anónimo (1999): "Malatia pulmonar obstructiva crónica". Boletín de información terapéutica del Servei Catalá de la Salut;11(7):29-31.

Anónimo (1999): "Tratamiento del asma. Montelukast". Boletín de información terapéutica del Servei Catalá de la Salut;11(2):7-10.

Anónimo (2000): "Asma y EPOC". En Index farmacologic, Fundación Instituto Catalán de Farmacología. http://www.icf.uab.es. Cap. 8. 131-8.

Anónimo (2000): "El uso de corticoides inhalados en el asma infantil. Medicamentos y terapéutica". CNICM-PAHEF-MINSAP;XIX (1):25-30.

Anónimo (2003): "Riesgo de episodios graves de asma por salmeterol". Bulleti CROC;16(3):9-11.

Barnes, P.J. (2003): "Theophylline. New perspectives for and old drug". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;167:813-8.

Boushey, H.A. y B.G. Katzung (2007): "Drugs used in asthma". En Basic & Clinical

Pharmacology. Editorial Mc Graw Hill-Lange, Katzung, 10ma.ed., pp.319-335.

British Thoracic Society, Nacional Asthma Compaingn, Royal College of Physicians of London, British Association of Accident and Emergency Medicine, British Paediatric Respiratory Society, Royal College of Paediatrics and Child Heath. The British Guidelines on Asthma Managemet (1997): Review and position statement. Thorax;52(suppl 1):S1-21.

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, pp. 478-487.

Drazen, J.M., E. Israel, H.A. Boushey, V.M. Chinchilli, J.V. Fahy, J.E. Fish, et al. (1996): "Comparison of regularly scheduled with as needed use of albuterol in mild asthma". The New England Journal of Medicine;335(12)841-7.

Ekberg-Jansson, A., S. Larsson y G. Läfdahic (2004): "Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Two recent cochrane reviews report effective regimens". BMJ;322:1259-61.

Harrison, T.W, J. Orborne, S. Newton y Tattersfield (2004): "Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacrebations:randomised controlled trial". Lancet;363:271-5.

Leone, F.T., J.E. Fish, S.J. Szefler y S.L. West (2003): "Systemic Review of the evidence regarding potencial complications of inhaled corticosteroid use in asthma". Chest;124(4):2329-40, Http://www.medscape.com/viewarticle/465945. Revisado 30 de marzo de 2004.

Mycek, M.J., R.A. Harvey, PC. Champe (1997): Lippincott^s illustrted reviews: Pharmacology. Lippicott-Raven publishers. Philadelphia, 2th. ed., pp. 217-222.

Naberan, K.X., E. Calvo, L. García, M.F. Hernández, E. Hernández, F. Jorge, at al. (1998): "Manejo del asma en atención primaria". Atención Primaria;21(8):557-84.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Editorial Churchill Livingstone, Edinburgh, 4th ed., pp. 338-350.

Serafin, W.E. (1996): "Drugs used in the treatment of asthma". En Goodman & Gilman¨s. The pharmacological basis of therapeuctics. Editorial Mc Graw-Hill, New York, 9na. ed., pp. 1996;659-82.

Stradberg, K., B. Beermann, G. Lönnerhalm, L. Andren, L., Benson, T. Berg, et al. (1993): Workshop Pharmaceutical treatment of bronchial asthma II. Läkemedelsverg Ket Uppsala. Medical products agency.

Unden, B.J. y L.M. Lichesteistein (2001): "Fármacos utilizados para el tratamiento del asma". En Goodman and Gilman fármacos antigotosos". En Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Gilman, eds. (2001): Goodman Gilman: En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 10ma. ed., pp. 697-742. 743-65.

Zapata, A y G. Vergel G. (1998): "Aspectos farmacológicos de la terapéutica del paciente asmático". Rev Cubana Med Gen Integr;14(6):628-32.

Zapata, A., M. Cires, J.L. Quirós, B. Pedroso, M. Pozo, T. Espinosa, et al. (1998): "Cumplimiento del tratamiento para el asma bronquial por los pacientes de un área de salud". Rev Cubana Med Gen Integr;14(6).



Capítulo 13

Enfermedad respiratoria alta aguda

María A. Cruz Barrios

Catarro común

Las enfermedades del tracto respiratorio superior tienen una morbilidad elevada en todo el mundo sobre todo en el ámbito de la atención primaria, donde el motivo de consulta más frecuente, tanto en adultos como en niños, es el catarro común. Si se tiene en cuenta que los episodios pueden repetirse en cada paciente dos o más veces al año la importancia de un adecuado proceder terapéutico tiene una enorme relevancia.

El catarro común es una infección respiratoria alta causada por diferentes tipos de virus, entre ellos, los rinovirus y coronavirus, que se transmite por vía aérea y por contacto directo con las secreciones respiratorias de los enfermos. Se caracteriza por la presencia de síntomas como congestión nasal, rinorrea, estornudos, tos, dolor de garganta y menos común es la ocurrencia de fiebre y cefalea.

En general, el tratamiento del catarro común está dirigido a atenuar estos síntomas y la mayoría de los medicamentos que se emplean (antitusivos, descongestionantes nasales, expectorantes y mucolíticos) gozan de mucha popularidad por los pacientes y, desafortunadamente, por algunos médicos, a pesar de que la efectividad de la mayoría de ellos no se ha comprobado y los datos son contradictorios.

Además, es muy frecuente que estos medicamentos se presenten mezclados en preparados comerciales y/o asociados a otros que no aportan ventaja o provocan más riesgos que beneficios, como es el uso de sustancias aromáticas, antihistamínicos y de otros que pueden ser innecesarios como los analgésicos.

Antitusivos

Principios generales

La tos se caracteriza por la contracción sinérgica de los músculos espiratorios torácicos y abdominales, destinada a expulsar secreciones o cuerpos extraños de las vías respiratorias, por lo que constituye un mecanismo de defensa importante que solo debe suprimirse en caso de tos seca, y si aumenta en frecuencia y severidad se convierte en un problema de salud, por ejemplo, si trastorna el descanso del paciente.

Se clasifica según la presencia o no de secreciones en el árbol bronquial en: tos húmeda o productiva y tos seca o no productiva; también puede clasificarse en paroxística o no, y en aguda o crónica, según su duración en el tiempo. La primera clasificación es la que mayor utilidad proporciona desde el punto de vista terapéutico.

Además, se considera que la tos responde muy bien al placebo y a un cierto control voluntario por lo que se convierte en un síntoma muy subjetivo y variable de una persona a otra.

Mecanismo de acción. La tos aparece como acto reflejo cuya respuesta requiere un centro integrador que programe diferentes mecanismos y este centro, se encuentra en el bulbo raquídeo muy cerca, pero independiente, del centro respiratorio. La mayoría de los fármacos antitusivos reducen la tos al inhibir el centro bulbar, otros pueden reducirla indirectamente, al fluidificar las secreciones que facilitan así su expulsión y otros la suprimen, al inducir anestesia local.

Clasificación

Los medicamentos antitusivos se clasifican en centrales y periféricos, en dependencia de que actúe sobre el centro de la tos o localmente donde se produce la irritación. Los agentes centrales incluyen a los opioides (codeína, hidrocodeína y hidromorfina) y a los no opioides (dextrometorfán); aquí también se incluyen los antihistamínicos difenhidramina y prometacina. Los que actúan a nivel periférico son agentes con actividad anestésica local o analgésica así como los expectorantes.

En el cuadro 13.1 se exponen también otros medicamentos que suprimen la tos.

Cuadro 13.1. Medicamentos que suprimen la tos

- **Opioides y derivados**
  - Codeína
  - Hidrocodeína
  - Dextrometorfán
  - Metadona
  - Morfina
  - Folcodina
- **Antihistamínicos**
  - Difenhidramina
  - Prometacina
- **Anestésicos locales, si la tos es seca y no controlada con otros fármacos**
  - Benzocaína
  - Lidocaína
  - Bupivacaína
- **Corticosteroides, si la tos está relacionada con tumores, linfangitis o neumonía por radiación**
  - Prednisolona
  - Dexametasona
- **Broncodilatadores, si la tos está asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**
  - Salbutamol
  - Ipratropium

La codeína y el dextrometorfán son los principios activos que han demostrado eficacia en ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo, estos antitusivos son los más estudiados y muchos autores los consideran como los fármacos de elección. El dextrometorfán se prefiere porque presenta menor capacidad de adicción que la codeína.

No obstante, es importante señalar que existe escasa o nula evidencia sobre la eficacia de la codeína y el dextrometorfán en niños y que, incluso, la dosificación pediátrica se ha establecido por extrapolación de los datos en adultos sin tener en cuenta las posibles diferencias en cuanto a metabolismo o efectos adversos.

Codeína

Es un alcaloide natural del opio al igual que la morfina y tiene además acción analgésica central y antidiarreica.

Farmacocinética. Por v.o. su biodisponibilidad es de 50 %, no se elimina por la orina y su unión a proteínas plasmáticas es baja, de alrededor de 7 %. Su metabolismo es hepático, una parte se metaboliza a metilmorfina (metabolito activo). Su $t_{½}$ es de 2,9 h.

Reacciones adversas. Se muestran el la tabla 13.1. La somnolencia se potencia si se consumen junto con otros medicamentos como antihistamínicos y ansiolíticos. Puede aparecer depresión respiratoria con dosis altas agravando la situación en enfermos con EPOC. En los lactantes, si se administra, se debe tener en cuenta que la barrera hematoencefálica es más permeable por lo que la distribución al SNC será mayor y puede provocar muerte súbita por depresión bulbar.

Tabla 13.1. Reacciones adversas de la codeína

Frecuentes	Ocasionales	Raras
Somnolencia	Mareos	Convulsiones
Constipación	Cefaleas	Confusión mental
	Malestar general	Alucinaciones
	Náuseas	Depresión nerviosa
	Vómitos	Insomnio
	Anorexia	Temblores
	Rubor	Rigidez muscular
	Hipersensibilidad	Dependencia (uso crónico)
	Visión borrosa	
	Broncoconstricción	
	Hipotensión arterial	
	Depresión respiratoria	

Contraindicaciones. Insuficiencia hepática e insuficiencia respiratoria.

Presentación y dosis. Se presenta en tabletas de 30 mg y en gotas, frasco de 15 mL, 20 gotas (1 mL) aportan 20 mg. La dosis es de 10 a 30 mg cada 6 u 8 h, por v.o.; en niños muy pequeños es preferible no utilizarla o hacerlo con dosis muy bajas: 1 mg/kg/día dividida en 3 o 4 administraciones.

Dextrometorfán

Es el dextroisómero del análogo de la codeína, levorfanol y no posee acción analgésica a diferencia de su isómero levo. Su acción antitusiva es comparable a la de la codeína, pero no produce depresión respiratoria en las dosis recomendadas, por lo que es más empleado.

Farmacocinética. Su absorción oral es buena. Su inicio de acción cuando se administra por v.o. es de 30 min a 1 h y tiene una duración de acción de 6 h. Se metaboliza en el hígado por el sistema del citocromo P450, isoenzima CYP2D6, con un importante efecto del primer paso que disminuye su biodisponibilidad. Su $t_{½}$ es de 3 a 4 h.

Reacciones adversas. Son raras, se ha reportado somnolencia, vértigo y trastornos gastrointestinales. A pesar de que no se ha reportado depresión respiratoria en las dosis empleadas, debe usarse con precaución en pacientes con EPOC o con crisis de asma.

Contraindicaciones. Igual que la codeína, en la insuficiencia hepática y respiratoria.

Interacciones con otros medicamentos. No debe administrase simultáneamente con inhibidores del sistema del citocromo P450 como amiodarona, fluoxetina, haloperidol y tioridacina.

Presentaciones y dosis. Disponible en solución oral con 13,5 mg/5mL; se administra por v.o., la dosis es de 10 a 30 mg cada 4 o 6 h en adultos (120 mg/día como máximo). En los niños de 2 a 6 años se recomienda la cuarta parte de la dosis del adulto y en los de 6 a 12 años la mitad de la dosis del adulto.

Otros antitusivos

A los antihistamínicos H_1 difenhidramina y prometacina se le atribuyen propiedades antitusivas probablemente debidas a su acción sedante; de hecho, los antihistamínicos H_1 más modernos, que no producen sedación, no se emplean como antitusivos; sin embargo, estos medicamentos también poseen acción anticolinérgica que provoca que se espesen las secreciones bronquiales lo que hace más difícil su expulsión, por lo que su empleo solo se justifica en caso de rinitis alérgica, urticaria u otras condiciones de hipersensibilidad, pues pueden alargar y empeorar el catarro común. A pesar de esto, muchos preparados anticatarrales incluyen estos fármacos en sus formulaciones.

En casos de tos no productiva no aliviada con los fármacos ya mencionados se han empleado los AL, pero sus riesgos superan los beneficios y en el catarro común no se recomiendan.

También existen preparados para la tos que combinan un antitusivo con un expectorante, lo cual constituye una combinación irracional, pues mientras el primero trata de expulsar las secreciones, el otro inhibe el mecanismo para poderlo hacer.

Por último, muchos preparados anticatarrales se acompañan con mentol, eucalipto y otras sustancias aromáticas que no tienen mayor eficacia que la que pueda prestar su olor, un ligero incremento de la secreción salival o la estimulación de terminaciones sensitivas, pero así desvían la atención del paciente con tos no productiva; sin embargo, algunos le atribuyen a estas sustancias propiedades irritantes de la mucosa bronquial.

Descongestionantes nasales

La congestión nasal es otro de los síntomas que acompañan al catarro común y existen en el mercado múltiples preparados para su alivio. Una limitante del uso de estos medicamentos es su pérdida de eficacia con el uso repetido y la congestión *de rebote*, que provoca un empeoramiento de los síntomas, cuando se interrumpe su administración.

Descongestionantes nasales más empleados:

1. Orales:
   a) Fenilefrina.
   b) Pseudoefedrina.
   c) Fenilpropanolamina.
2. Tópicos:
   a) Efedrina.
   b) Fenilefrina.
   c) Oximetazolina.
   d) Nafazolina.

Mecanismo de acción. Son aminas simpaticomiméticas que estimulan receptores adrenérgicos alfa-1 y provocan vasoconstricción de la mucosa nasal, disminuyendo de esta forma la congestión.

Reacciones adversas. Los efectos indeseables sistémicos son más frecuentes cuando se emplea la v.o. En la tabla 13.2 se exponen los descritos para la efedrina, que son comunes a todas las aminas simpaticomiméticas. Recientemente la FDA retiró del mercado una de estas, la fenilpropanolamina, debido a los reportes elevados de hemorragia cerebral tras su administración en altas dosis. Por vía tópica suelen provocar prurito, sequedad de la mucosa nasal, inflamación y congestión nasal *de rebote*, esta última aparece sobre todo tras el uso prolongado.

Precauciones. Se debe evitar su uso en niños y cardiópatas, administrarlos con cuidado en enfermos tiroideos, hipertensos, diabéticos, pacientes tratados con ATC o con los IMAO en las 2 semanas previas.

Presentaciones y dosis. La efedrina se presenta en gotas nasales 1 %. Se recomienda de 2 a 3 gotas en cada fosa nasal de una solución a 0,1 % cada 8 o 12 h. En los niños se administra a menor concentración, solución a 0,05 %, 1 o 2 gotas en cada fosa nasal, 1 o 2 veces al día.

Tabla 13.2. Reacciones adversas de la efedrina

Frecuentes	Ocasionales	Raras
Ansiedad	Anorexia	Broncospasmo
Insomnio	Mareos	Arritmia cardíaca
	Sequedad de la boca	Dolor precordial
	Náuseas	
	Vómito	
	Cefalea	
	Taquicardia	
	Hipertensión arterial	
	Midriasis	
	Visión borrosa	
	Sudaciones	
	Temblor	

Expectorantes y mucolíticos

Principios generales

El objetivo fundamental del empleo de fármacos modificadores de la secreción bronquial es el de facilitar su expulsión. Este objetivo parece justificado cuando las condiciones del proceso de secreción y transporte están alteradas de manera que resulta difícil *arrancar* el esputo como puede ser en las bronquitis crónicas, el asma bronquial y las bronquiectasias. Pero no está justificado de ningún modo en el caso de las infecciones agudas bacterianas o víricas, como el catarro común, o en el de las bronquitis reactivas a sustancias irritantes en que el enfermo tiene una buena capacidad de vaciar espontáneamente su secreción traqueobronquial. En estos casos, los expectorantes no tienen mayor valor que un placebo, pero desgraciadamente estos son los casos con mayor índice de prescripción.

Mediante fármacos se ha intentado modificar la secreción traqueobronquial:

1. Potenciando la eliminación del moco de las vías bronquiales con expectorantes.
2. Disminuyendo su viscosidad mediante la administración de los mucolíticos.

El resultado final es el mismo, porque la fluidificación de la secreción que producen los mucolíticos también puede considerarse como una ayuda a la expectoración.

Expectorantes

En estudios experimentales altas dosis de expectorantes estimulan el flujo del fluido respiratorio y facilitan el movimiento de las secreciones hacia la faringe por el movimiento ciliar pero no hay técnicas adecuadas para medirlo *in vivo*.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, se han clasificado los fármacos expectorantes en 3 grandes grupos; para la mayoría de ellos no existen ensayos clínicos controlados convincentes acerca de su capacidad para inducir o mejorar la expectoración.

Clasificación de los expectorantes:

1. De acción directa: aceites esenciales, bálsamos, anhídrido carbónico, vapor de agua y vapores de etanol.
2. De acción refleja: saponinas, compuestos de amonio, citratos de sodio y potasio, y acetato potásico.
3. De acción mixta: creosota y derivados yodados.

El agua, para muchos, es el mejor agente para facilitar la expectoración; el mantenimiento o restablecimiento de una hidratación adecuada (2 a 3 L por día en adultos), ayuda a impedir la desecación de moco bronquial y retrasa la formación de tapones de moco; en los pacientes con secreciones muy espesas, podría administrarse mediante aerosoles aunque esta vía de administración puede resultar irritante e inducir tos y broncospasmo.

Se cree que la eficacia del resto de los expectorantes va a estar condicionada por la ingestión de líquido.

Además de no existir buenas evidencias de su eficacia, fármacos como la ipecacuana, los yoduros, las sales de amonio y la guaifenesina, entre otros, irritan la mucosa gástrica para activar un mecanismo reflejo, llamado reflejo gastropulmonar que fluidificará las secreciones, lo cual resulta inaceptable.

Precisamente con su empleo son frecuentes las dispepsias y otros síntomas de irritación gastrointestinal.

Mucolíticos

Se entiende por mucolítico el fármaco que modifica las características fisicoquímicas de la secreción traqueobronquial de manera que la expectoración resulta más eficaz y cómoda de expulsar.

Clasificación de los mucolíticos:

1. Agentes tensioactivos: propilenglicol y tiloxapol.
2. Derivados de los aminoácidos: carboximetilcisteína y N-acetilcisteína y mercaptoetan-sulfonato sódico (MESNA).
3. Enzimas: dornasa, tripsina y quimiotripsina.
4. Derivados sintéticos: bromhexina y ambroxol.

El uso de mucolíticos es muy controvertido pues estos medicamentos tienen acciones diferentes *in vivo* e *in vitro*; su eficacia *in vitro* está bien documentada, disminuyen la viscosidad de las secreciones, pero los estudios clínicos adolecen de poseer métodos poco fiables para evaluarla, teniendo en cuenta la subjetividad de la variable. Junto a trabajos que muestran mejorías clínicas y de los parámetros de la viscoelasticidad, existen otros que no encuentran beneficio alguno, por lo que su uso se ha basado más como medicamento de complacencia, a modo de placebo, que con criterios objetivos.

Los efectos reales de los mucolíticos, de producirse, serían a nivel de la mucosidad bronquial por lo que no están recomendados en la enfermedad respiratoria alta, donde una adecuada hidratación podría ser suficiente. Pese a que las enfermedades en las que más se prescriben estos fármacos son las bronconeumonías agudas, no se ha demostrado realmente su eficacia en estas situaciones.

De ellos, la acetilcisteína es el más empleado en este medio.

Acetilcisteína

Se emplea como mucolítico en enfermedades respiratorias acompañadas de tos húmeda.

Mecanismo de acción. Reduce los puentes disulfuro de las secreciones por lo que fragmenta las cadenas de mucinas, IgA y de albúmina, en esta reacción se libera sulfuro de hidrógeno que es el responsable del característico mal olor del fármaco.

Farmacocinética. Es bien absorbida por el TGI. Se metaboliza en el hígado y una parte se excreta inalterada por la orina.

Sus *reacciones adversas* se exponen en la tabla 13.3.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con úlcera péptica por el peligro de hemorragia gastrointestinal, que se puede producir debido a los vómitos inducidos por el fármaco y por un posible daño de la mucosa gástrica en pacientes susceptibles; también en asmáticos por la posibilidad de que ocurra broncospasmo.

Tabla 13.3. Reacciones adversas de la acetilcisteína

Ocasionales	Raras
Irritación bronquial	Hipersensibilidad
Aumento secreción bronquial	Dermatitis por contacto
Broncospasmo	Cefalea
Fiebre	Insomnio
Náuseas	
Vómitos	
Rinorrea	

Presentaciones y dosis. Se administra por vía inhalatoria en una solución a 20 %, de 2 a 5 mL diluidos en 2 mL de suero bicarbonatado cada 2 o 6 h según lo requiera el paciente y por v.o. se administran 200 mg 3 veces/día.

Otros medicamentos para el catarro común

Antimicrobianos. Solo son efectivos en casos de sobreinfecciones bacterianas (Cuadro 13.2).

Vitamina C. El uso diario de altas dosis, 1 g/día, y a largo plazo de vitamina C no parece prevenir el catarro, algunos estudios solo han observado una ligera disminución en la duración de los síntomas con dosis altas (Cuadro 13.3)

Zinc. Las pruebas del uso de tabletas de zinc para el tratamiento del catarro común no son concluyentes y teniendo en cuenta los efectos adversos que puede provocar su uso, requiere de más estudios.

Vacunas. Existen vacunas efectivas frente a un virus específico pero una vacuna efectiva contra todos los virus que provocan catarro es improbable si se tiene en cuenta que son más de 100 y que algunos de ellos, como los rinovirus, tienen más de 100 serotipos diferentes; además las mutaciones que experimentan constantemente cambia su especificidad antigénica.

Anticuerpos monoclonales. Su desarrollo ha permitido la posibilidad de bloquear la unión del virus a los receptores del hospedero en las primeras etapas de la infección. Su eficacia se ha demostrado en varios ensayos clínicos, pero la inmunidad que se alcanza no es muy duradera.

Cuadro 13.2. Catarro común

Es un proceso benigno y autolimitado que solo requiere tratamiento sintomático
La eficacia de la mayoría de los medicamentos que se emplean para controlar los síntomas que lo acompañan no está demostrada en ensayos clínicos
La codeína solo debe emplearse en casos de tos improductiva y/o que interfiera el descanso del paciente
Para fluidificar las secreciones: hidratación abundante del paciente, que repercute en una mayor reabsorción de agua por el epitelio bronquial, supresión del tabaco en los fumadores activos o pasivos u otros irritantes y ejercicios respiratorios y posturales

Cuadro 13.3. Vitamina C

Resultados principales
La evidencia de los 30 ensayos clínicos revisados muestra que la vitamina C con fines profilácticos, incluso en dosis de 1 g/día durante varios meses al año, no ejerce un efecto beneficioso sobre la incidencia del resfriado común
Tanto en los ensayos con una dosis profiláctica de mantenimiento como en los que evaluaban una dosis de tratamiento se registró un efecto terapéutico beneficioso consistente, aunque modesto, sobre la duración de los síntomas del resfriado, con reducciones variadas
En los ensayos que solo analizaron los efectos terapéuticos después de aparecidos los síntomas del resfriado hay cierta evidencia de que las dosis altas (8 g como dosis única) son más beneficiosas que otras dosis menores
Implicaciones prácticas
A la vista de estos estudios, hay un claro motivo para desaconsejar el uso generalizado de profilaxis regular con altas dosis de vitamina C en la comunidad e investigar con atención la mayor aplicación de sus efectos terapéuticos
Se necesitan más estudios sobre los efectos terapéuticos de altas dosis de vitamina C tomada al iniciarse los síntomas, en particular en los efectos sobre su duración y gravedad

Tomado de: Douglas RM, Chalker EB, Treacy B. *Vitamina C para el resfriado común*. Cochrane Review.

Interferón alfa-2. Se ha empleado para prevenir infecciones por rinovirus, algunos estudios han probado su eficacia pero otros no, por lo que muchos consideran su relación beneficio/riesgo desfavorable teniendo en cuenta sus efectos adversos y su alto costo.

Bibliografía

AMA Drug Evaluations (1994): "Drug used to treat upper respiratory tract disorders". Capítulo 20: 465-489.

Anónimo (1999): "Cough medications in children". Drug Ther Bull;37(3):19-21.

Anónimo (2001): "Fenilpropanolamina: riesgo de hemorragia cerebral". Butlletí Groc, enero-febrero.

Cruz, M.A.(1998): "Medicamentos diversos para el tratamiento de enfermedades respiratorias altas". En Farmacología médica. ISCM-Habana, La Habana, tomo II, pp. 263-280.

Davis, C. (1997): "ABC of palliative care: Breathlessness, cough and other respiratory problems". BMJ;315: 931-4.

Douglas, R.M., E.B. Chalker y B. Treacy (2004): "Vitamin C for preventing and treating the common cold (Cochrane Review)". In: The Cochrane Library, 4, Oxford: Update Software.

Flórez, J. (1997): "Fármacos antitusígenos, mucolíticos, surfactante pulmonar y estimulantes de la respiración". En Farmacología humana. Masson Multimedia, 3ra. ed., pp. 721-731.

Irwin, R.S. y J.M. Madison (2000): "The diagnosis and treatment of cough". N Engl J Med;343: 1715-21.

Irwin, R.S. y J.M. Madison (2001): "Symptom research on chronic cough: a historical perspective". Ann Intern Med; 134: 809-14.

Jackson, R.T., N.W. Todd y J.S. Turner (1997): "Ear, nose and throat diseases". En Avery's drug treatment. Adis International Limited, 4ta. ed., pp. 551-555.

Jongste, J.C. y M.D. Shields (2003): "Chronic cough in children". Thorax 2003; 58:998-1003. Fecha de acceso: 10 de enero 2005. URL: http://thorax.bmjjournals.com/cgi/content/full/58/11/998.

Martindale (1999): The complete drug reference. Cough suppressants, expectorants, mucolytics and nasal decongestants. p.1052-1058.

Paul, I.M., K. Yoder, K. Crowell, M.L. Shiffer, H. McMillan, L.C. Carlson, et al. (2004): "Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents". Pediatrics; 114 (1): e85-e90, Fecha de acceso: 10 enero 2005 URL: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/114/1/e85.

Schroeder, K. y T. Fahey (2002): "Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults". BMJ; 324(7333): 329.

WHO Model Formulary (2002): Editors: Couper, M.R. y D.K. Mehta. Section 25. "Drugs acting on the respiratory tract".p. 395.

PARTE 4

Fármacos que actúan sobre el sistema digestivo

Capítulo 14

Medicamentos para el tratamiento de la dispepsia

Francisco J. Morón Rodríguez

Introducción

La dispepsia se define como "cualquier dolor o molestia localizada en la parte central del abdomen superior (epigastrio) y que puede estar asociado a una sensación de plenitud, saciedad precoz, distensión, eructos, náuseas y vómitos". El dolor de los hipocondrios (derecho o izquierdo) no se considera característico de dispepsia.

La prevalencia de los síntomas de dispepsia en la población es de 8 a 54 %.

Las etiologías más comunes son: funcional (60 %), úlcera péptica (15-25 %) y esofagitis por reflujo (5-15 %). El cáncer de esófago o estómago constituye menos de 2 %.

La dispepsia funcional es un diagnóstico de exclusión después de no encontrar una enfermedad orgánica que explique los síntomas. Se considera que se debe cumplir que:

1. Los síntomas deben tener duración mínima de 12 semanas (no necesariamente consecutivas) durante el último año.
2. Ausencia de enfermedad orgánica que explique los síntomas.
3. Ausencia de evidencia de que la dispepsia se alivia exclusivamente con defecar o se asocia con cambios en la frecuencia o consistencia de las deposiciones como ocurre en el síndrome de intestino irritable.
4. No tener antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica crónica.

Se conoce que hay relación entre problemas de salud mental (ansiedad, depresión y estrés crónico) y dispepsia funcional; pero no se ha establecido asociación con la infección por *Helicobacter pylori*, ni con otros factores como estilos de vida (café, tabaco y obesidad), sociodemográficos (clases sociales) y ambientales.

El consumo de agentes AINE, la infección por *H. pylori* y el tabaco son factores de riesgo para la úlcera péptica.

La edad, el sexo, la historia personal o familiar de úlcera, el estilo de vida no saludable, la ansiedad, el empleo crónico de ácido acetilsalicílico también se han asociado a la úlcera péptica y a sus complicaciones.

H. pylori está relacionado con el adenocarcinoma gástrico y el linfoma tipo MALT (tejido linfoide asociado a la mucosa).

Se considera que la dispepsia orgánica puede tener varias causas:

1. Gástricas: úlcera péptica y cáncer gástrico.
2. Duodenales: úlcera péptica, duodenitis erosiva y lesiones obstructivas.
3. Esofágicas: enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y cáncer.
4. Otras digestivas: enfermedades biliares o pancreáticas, lesiones inflamatorias u obstructivas del intestino delgado o grueso.
5. Fármacos: AINE, antibióticos, levodopa, digital, antiarrítmicos, antineoplásicos, estrógenos, progestágenos.
6. Metabólicas: Diabetes mellitus, uremia, hipercalcemia, enfermedad de Addison, hipertiroidismo e hipotiroidismo.

Las dispepsias tienen, entre sus factores patogénicos, las secreciones gástricas de ácido y de pepsina que tienen una acción dañina potencial sobre las mucosas gástrica, duodenal y esofágica. Estas secreciones no causan habitualmente lesiones ni síntomas por los mecanismos defensivos. Si se produce una falla de esa barrera de protección, puede presentarse úlceras gástricas, duodenales o esofagitis erosiva.

La prevención y el tratamiento farmacológico tienen como finalidad disminuir la actividad ácido-péptica, aumentar el tono del esfínter esofágico inferior o la

motilidad del esófago e incrementar la protección de la mucosa.

La síntesis local de prostaglandinas favorece la secreción de mucus y bicarbonato en el estómago; si este mecanismo defensivo se daña, puede formarse una úlcera gástrica o duodenal.

La demostración de la bacteria *H. pylori*, como agente causal en la patogenia de las enfermedades ácido-pépticas abrió un nuevo enfoque para la prevención y el tratamiento.

Fisiología de la secreción ácida

El proceso de la secreción gástrica involucra factores centrales y periféricos para la secreción de cationes de hidrógeno (H^+) por las células parietales. Está regulada por factores neuronales, paracrinos y endocrinos, que tienen respectivamente como mediadores a la acetilcolina, la histamina y la gastrina, que actúan sobre sus correspondientes receptores específicos M_3, H_2 y CCK^2 situados sobre la membrana basolateral de las células parietales en el cuerpo y *fundus* gástrico.

La estimulación de los receptores H_2 favorece la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc); mientras que la acetilcolina (ACh) y la gastrina conducen a activar procesos dependientes de calcio (Ca^{2+}) y ambos estimulan la ATPasa dependiente de H^+ y K^+ (bomba de protones) en las células parietales. Esta última intercambia H^+ por K^+ a través de la membrana de la célula parietal y produce un gradiente iónico que determina un pH intracelular de aproximadamente 7,3 y de 0,8 el espacio intracanalicular.

El SNC tiene varias estructuras (núcleo motor dorsal del vago, hipotálamo y núcleo del tracto solitario) que estimulan la secreción ácida; las fibras eferentes del núcleo motor dorsal del vago descienden en el nervio hasta hacer sinapsis con las células ganglionares del sistema nervioso entérico. La ACh, liberada de las fibras vagales posganglionares, estimula la secreción ácida gástrica mediante los receptores M_3. El SNC estimula la secreción como respuesta a la visión, los olores, los sabores y la presencia de alimentos (fase cefálica de la digestión).

Además, la ACh incrementa la liberación de histamina de las células tipo enterocromafines en el fundus y de gastrina de las células G en el antro del estómago.

La histamina actúa como un mediador paracrino que difunde para activar receptores H_2 y que tiene un potente efecto inductor de la secreción ácida gástrica.

La gastrina es el más potente inductor de la secreción ácida y su liberación en las células G antrales es mediada por el SNC, distensión local y componentes químicos del contenido gástrico. La gastrina actúa indirectamente mediante la liberación de histamina en las células tipo enterocromafines y tiene un efecto directo menor sobre las células parietales.

La somatostatina, producida por las células D antrales, inhibe la secreción ácida cuando la acidez gástrica llega a un pH menor que 3 se estimula su liberación, lo que causa una supresión de la liberación de gastrina como mecanismo de regulación negativo.

Se conoce que la infección por *H. pylori* disminuye la población de células productoras de somatostatina con la consecuente reducción del mecanismo de inhibición de la liberación de gastrina y se le atribuye un papel causal en la patogénesis de gastritis, úlceras gástricas y duodenales, el cáncer gástrico y linfoma gástrico de células B.

En la figura 14.1 se presentan los factores que se relacionan con ese proceso y el sitio de acción de cada grupo de fármacos.

Mecanismos de defensa gástrica

Los mecanismos de defensa contra la gran concentración de iones H^+ en la luz gástrica son necesarios para la protección de la mucosa del estómago y el esófago.

Un adecuado flujo sanguíneo es necesario para que funcionen adecuadamente varios mecanismos protectores de la mucosa gástrica que tiene un elevado metabolismo y consumo de oxígeno.

Capa o barrera mucosa. Es esencial para proteger las células epiteliales del estómago. El moco gástrico es secretado de manera soluble y se convierte rápidamente en insoluble (gel) que cubre la superficie mucosa, reduce la difusión de H^+ y previene el daño proteolítico de la pepsina.

Las prostaglandinas E_2 e I_2 (prostaciclina) estimulan directamente la producción de moco e inhiben la secreción de ácido. Los AINE como la aspirina, los esteroides como la prednisona o el alcohol disminuyen la secreción de moco y propician la aparición de enfermedad ácido-péptica porque inhiben la síntesis de prostaglandinas.

Secreción de bicarbonato. Las células epiteliales gástricas secretan bicarbonato que neutraliza el ácido en la proximidad de las células mucosas, eleva el pH y protege del daño inducido por la acidez.

El esfínter esofágico inferior constituye la principal protección contra el reflujo de contenido gástrico ácido hacia el esófago.

Existen varios grupos de medicamentos para la terapéutica que se desarrolla a continuación.

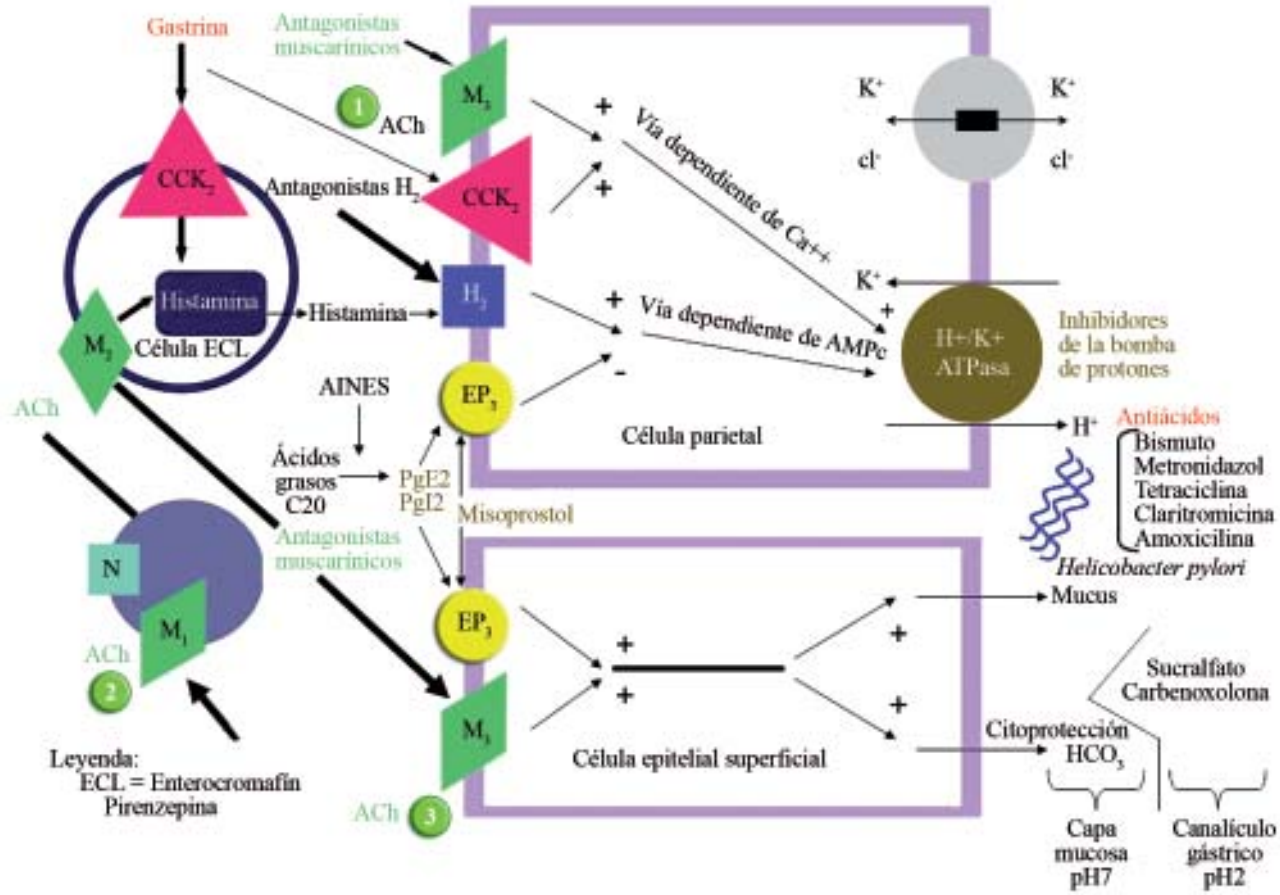


Fig. 14.1. Fisiología de la secreción gástrica y sitio de acción de los fármacos.

Fármacos que reducen la secreción ácida

Inhibidores de la bomba de protones

Es el grupo más empleado en la terapéutica actualmente por ser los más potentes inhibidores de la secreción ácida ya que decrecen entre 80 a 95 % la formación de ácido, basal y estimulada, cuando son administrados a las dosis establecidas.

A este grupo pertenecen: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol. El omeprazol fue el primero utilizado en clínica y se considera que todos tienen una eficacia similar.

Mecanismo de acción. Son profármacos que requieren activarse en el medio ácido gástrico, se absorben y al pasar a la circulación sistémica el profármaco difunde al interior de las células parietales y se acumula en los canalículos secretores de ácido donde es activado mediante la síntesis catalizada por H^+ de sulfenamida tetracíclica, que atrapa al fármaco y le impide retrodifundir a través de la membrana canalicular.

La forma activada se une covalentemente con grupos sulfidrilos de cisteína de la ATPasa H^+, K^+ e inactiva irreversiblemente la molécula con efecto de bomba.

La función secretora se restablece solamente después que nuevas moléculas de ATPasa H^+, K^+ son sintetizadas e incorporadas a la membrana luminal, lo que causa una prolongada inhibición de la secreción ácida (24 a 48 h), a pesar de la breve vida media (0,5-2 h).

Los inhibidores de la bomba de protones son efectivos en la reducción de la secreción de ácido, con independencia del estímulo, porque bloquean el paso final de la síntesis de ácido.

Farmacocinética. Las formas farmacéuticas orales de inhibidores de la bomba de protones están elaboradas como diversas formulaciones entéricas (tableta, cápsula o suspensión), para evitar la degradación del fármaco en la luz gástrica, o conjuntamente con bicarbonato (omeprazol + bicarbonato de sodio) para proteger al fármaco y aumentar su biodisponibilidad oral; por consiguiente no deben ser modificadas.

Cuando no puede emplearse la v.o. o el paciente necesita una inhibición rápida de la secreción ácida, deberá usarse la vía i.v. (pantoprazol, lansoprazol y esomeprazol).

Los fármacos de este grupo deben administrase 30 min antes de los alimentos para lograr una buena biodisponibilidad oral, debido a lo antes explicado sobre el proceso de activación.

La administración junto con comidas u otros fármacos inhibidores de la secreción pudiera reducir la biodisponibilidad y la efectividad, pero no se considera con significación clínica.

Los inhibidores de la bomba de protones son rápidamente absorbidos en el intestino delgado, se unen ampliamente a proteínas y sufren un metabolismo hepático intenso. Los asiáticos poseen el genotipo CYP2C19 que correlaciona con metabolismo lento de los inhibidores de la bomba de protones, que favorece mayor eficacia y toxicidad.

Inhibir 70 % de las bombas de protones, que se logra en el estado estacionario, puede demorar entre 2 y 5 días de tratamiento administrado una vez al día porque no todas las bombas de protones de todas las células parietales se encuentran activas simultáneamente.

Mayor frecuencia inicial de administración, como 2 veces/día, reduce el tiempo necesario para alcanzar una inhibición completa, pero no está demostrado que logre mejor resultado en el paciente.

La inhibición de la bomba de protones es irreversible y dura de 24 a 48 h o más, hasta que nuevas bombas de protones son sintetizadas e incorporadas a la membrana luminal de las células parietales.

La insuficiencia renal crónica no causa acumulación de fármaco cuando se administra una vez al día. Sin embargo, la insuficiencia hepática disminuye notablemente el aclaramiento de esomeprazol y lansoprazol, por lo que debe reducirse la dosis.

Efectos adversos. En más de 25 años de empleo en la terapéutica, los estudios muestran que estos fármacos son bien tolerados y causan pocos efectos indeseables.

Los más comunes son los digestivos (náusea, dolor abdominal, constipación flatulencia y diarrea.

Ha sido reportado miopatía subaguda, artralgias, dolor de cabeza y *rash* cutáneo.

La hipergastrinemia es más frecuente e intensa con inhibidores de la bomba de protones que con antagonistas H_2. Los valores de gastrina son mayores de 500 ng/L hasta en 10 % de los pacientes tratados con omeprazol.

La hipergastrinemia predispone a hipersecreción ácida rebote al descontinuar el tratamiento y favorece los tumores gastrointestinales.

Puede ocurrir reacción de rebote, aumentando notablemente la secreción de ácido gástrico, de igual manera que ocurre con los antagonistas H_2.

No se ha descrito tolerancia a la supresión de la secreción de ácido, a pesar que se produce una hipergastrinemia secundaria mayor que con los bloqueadores H_2; se supone que es debido a que el sitio de acción de los inhibidores de la bomba es más distal que la histamina.

Interacciones. Los inhibidores de la bomba de protones son metabolizados por enzimas hepáticas (CYP) y pueden disminuir la inactivación de otros fármacos que tienen esa vía de eliminación como warfarina, diazepam y ciclosporina.

El omeprazol inhibe el sistema de CYP2C19; por consiguiente, reduce el aclaramiento del disulfiram y la fenitoína e induce el CYP1A2 por lo que incrementa el aclaramiento de imipramina, varios antipsicóticos y teofilina.

El uso crónico de omeprazol reduce la absorción de vitamina B12, pero no se conoce su importancia clínica.

La disminución de la acidez gástrica puede afectar la biodisponibilidad de ketoconazol, ésteres de ampicilina y sales de hierro.

Usos. Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, enfermedad por reflujo gastroesofágico, incluida la esofagitis erosiva, síndrome de Zollinger-Ellison y reducir el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal asociada a infección por *H. pylori*.

El lanzoprazol está aprobado para el tratamiento y prevención de úlceras gástricas por uso de antiinflamatorios no esteroideos.

En niños, el omeprazol se considera seguro y efectivo.

La latencia de 3 a 5 días, que tienen los inhibidores de la bomba de protones, para lograr la máxima inhibición de la secreción ácida determina que sean menos eficaces que los bloqueadores H_2 para el alivio rápido de los síntomas.

Antagonistas de los receptores H_2

Este grupo de fármacos, desarrollado en la década de los 80 del pasado siglo, revolucionó el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica que con anterioridad se basaba en antiácidos y agentes anticolinérgicos; ambos, con poca eficacia y frecuentes efectos indeseables.

En la actualidad se consideran menos potentes que los inhibidores de la bomba de protones, pero pueden inhibir la secreción ácida hasta 70 % durante 24 h. Reducen principalmente la secreción basal, incluida la nocturna, que es importante para la eficacia de este grupo como cicatrizantes de las úlceras duodenales.

La ranitidina y la nizatidina incrementan la movilidad gastrointestinal pero la repercusión clínica de esta acción no se conoce.

Los 4 antagonistas están disponibles en formulaciones orales; mientras que cimetidina, ranitidina y famotidina también están disponibles para administración intravenosa e intramuscular.

Mecanismo de acción. Los antagonistas de receptores H_2 producen inhibición de la secreción ácida mediante bloqueo competitivo reversible de la unión de la histamina a los receptores H_2 que están sobre la membrana basolateral de las células parietales gástricas.

Los fármacos más empleados de este grupo, por orden de introducción en la terapéutica, son cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.

Farmacocinética. Los bloqueadores H_2 son absorbidos rápidamente después de la administración oral, alcanzan el máximo de concentración entre 1 y 3 h.

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas se alcanzan rápidamente y se mantienen entre 4 y 5 h para cimetidina, 6 a 8 h para ranitidina y 10 a 12 h para famotidina.

Se unen pobremente a las proteínas plasmáticas y solo una pequeña parte (10 a 35 %) sufre metabolismo hepático.

Debe reducirse la dosis en pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina debido a la importante excreción renal de estos fármacos y sus metabolitos por filtración y secreción tubular renal.

No se logra eliminar significativamente estos fármacos con hemodiálisis o mediante diálisis peritoneal.

Atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna.

Efectos adversos. Son tolerados bien con una incidencia de efectos indeseables menor de 3 %. Las reacciones adversas reportadas son leves y comprenden: diarrea o constipación, dolor de cabeza, somnolencia, fatiga, dolor muscular, aumento de creatinina sérica e incremento raramente de transaminasas. Pueden ocurrir otros menos frecuentes sobre el SNC (confusión, trastorno del lenguaje, alucinaciones y delirio) que ocurren por administración intravenosa o en adultos mayores.

La cimetidina empleada a dosis elevadas por largo tiempo disminuye la unión de la testosterona al receptor para andrógenos e inhibe la enzima que hidroxila el estradiol; lo cual puede producir galactorrea en las mujeres y ginecomastia, disminución del número de espermatozoides e impotencia en los hombres.

Existen algunos reportes de discrasias sanguíneas como trobocitopenia.

Puede aparecer tolerancia a la acción inhibidora de la secreción ácida de los bloqueadores H2 que reduce el efecto terapéutico y puede aparecer a los 3 días de comenzada la administración debido tal vez al desarrollo de hipergastrinemia secundaria.

La reacción de rebote puede suceder al suspender bruscamente el tratamiento de cualquiera de estos fármacos, por lo que debe disminuirse gradualmente la dosis o administrar antiulcerosos de otro tipo como los antiácidos.

Es recomendable emplearlos con precaución en embarazadas, aunque no se ha reportado efecto teratogénico, en la lactancia, en niños, ancianos, pacientes en hemodiálisis y pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Interacciones. Los inhibidores de la secreción ácida gástrica, como los antiácidos, pueden reducir la absorción y biodisponibilidad de los bloqueadores H_2.

La cimetidina presenta la mayor parte de las interacciones medicamentosas porque inhibe el metabolismo de varios sistemas enzimáticos (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6) en el hígado. Puede inhibir el metabolismo de otros fármacos, como: anticoagulantes orales, fenitoína, carbamazepina, propranolol, lidocaína, diazepam, teofilina, quinidina; así como el alcohol, por lo que sus efectos resultan potenciados.

Lo anterior en mucho menor para ranitidina; mientras que famotidina y nizatidina son las más seguras.

Usos. La principal indicación es cicatrizar úlceras duodenales y gástricas y prevenir las úlceras por estrés.

Las dosis recomendadas de algunos fármacos para tratamiento de úlceras gastroduodenales y para el mantenimiento y tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico se muestran en las tablas 14.1 y 14.2, respectivamente.

Antiácidos

Este grupo de fármacos, aunque ha sido desplazado por otros más efectivos como los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas H_2, aun son empleados en la práctica clínica.

Tabla 14.1. Dosis recomendadas de algunos fármacos para tratamiento de úlceras gastroduodenales

Fármaco	Tratamiento para cicatrizar	Tratamiento de mantenimiento
Antagonistas H_2		
Cimetidina	800 mg al acostarse/400 mg 2 veces al día	400 mg al acostarse
Famotidina	40 mg al acostarse	20 mg al acostarse
Nizatidina/ranitidina	300 mg después de la comida (cena) o al acostarse /150 mg 2 veces al día	150 mg al acostarse
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol	20 mg (dosis única) al día	
Rabeprazol	20 mg (dosis única) al día	
Análogos de prostaglandinas		
Misoprostol	200 μg 4 veces al día	

Tabla 14.2. Dosis recomendadas de algunos fármacos para el mantenimiento y tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico

Fármaco	Dosis
Antagonistas H_2	
Cimetidina	400/800 mg veces al día
Ranitidina	150/300 mg veces al día
Inhibidores de la bomba de protones	
Omeprazol	20/40 mg día/20 mg veces al día

La eficacia de los antiácidos se mide en miliequivalentes de su capacidad neutralizante de ácido y se define como la cantidad de HCl 1 N (expresado en miliequivalentes) que elevan el pH a 3,5 en 15 min. Un buen antiácido debe tener una capacidad neutralizadora de no menos de 5 mEq/dosis (Tabla 14.3).

Tabla 14.3. Formulaciones de antiácidos empleadas en Cuba

Producto	Hidróxido de aluminio*	Trisilicato de magnesio*	Metilpolisiloxano (simeticona)*
Tabletas			
Alusil® tableta	300	200	0
Silogel® tableta	300	200	25
Líquidos			
Alusil® suspensión	300	200	0
Silogel® suspensión	180	540	25

* mg/tableta o 5 mL.

Diversos factores pueden influir en la efectividad y preferencia de un antiácido.

El bicarbonato de sodio neutraliza ácido pero es muy soluble en agua y se absorbe rápidamente en el estómago y el aporte alcalino y de sodio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca.

El carbonato de calcio ($CaCO_3$) puede neutralizar rápida y efectivamente, en dependencia del tamaño de partícula y de la estructura cristalina, los H^+ en el estómago.

Las asociaciones de hidróxidos que contienen Mg^{2+} (reacción rápida) y Al^{3+} (reacción lenta) brindan capacidad neutralizadora más mantenida y son más recomendables.

La suspensión es la forma de preparación con mayor capacidad de neutralización y las tabletas deben ser chupadas.

Las combinaciones fijas de magnesio (contrae el músculo liso gastrointestinal) y aluminio (reduce la contractilidad) pueden disminuir los efectos adversos de cada uno sobre el vaciamiento gástrico y la constipación.

Los antiácidos se administran por vía oral 1 y 3 h después de las comidas y al acostarse; se considera que ese tratamiento es tan eficaz como un antagonista H_2.

En caso de síntomas intensos y reflujo incontrolado, los antiácidos pueden ser administrados cada 30 o 60 min.

Farmacocinética. Los antiácidos son eliminados del estómago vacío en 30 min, pero en presencia de alimentos puede aumentar el pH gástrico a 5 durante 1 h y demorar el efecto neutralizante hasta 3 h.

La magnitud en que son absorbidos los antiácidos es variable y también la presencia de sus efectos

sistémicos, la mayoría aumenta 1 unidad el pH de la orina. Los que contienen Al^{3+}, Ca^{2+} o Mg^{2+} son mucho menos absorbidos que el bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$).

Efectos adversos. En pacientes con insuficiencia renal, las cantidades absorbidas de Al^{3+} pueden producir osteoporosis, encefalopatía y miopatía proximal.

El Ca^{2+} puede producir hipercalcemia transitoria tomado en dosis bajas de 3 a 4 g de $CaCO_3$/día en pacientes urémicos.

Cuando los antiácidos de $NaHCO_3$ y $CaCO_3$ se usaban con leche o crema para el tratamiento de la úlcera péptica, ocurría el denominado síndrome de leche y alcalinos (alcalosis, hipercalcemia, litiasis e insuficiencia renal. Actualmente, este síndrome es raro y sucede por la ingestión crónica de grandes cantidades de carbonato de calcio (5 a 400 tabletas de 500 mg/día), tomadas con leche

El bicarbonato de sodio y el carbonato de calcio liberan CO_2 en la reacción de neutralización y pueden producir distensión gástrica, aerogástria, náuseas y flatulencia.

El calcio puede producir rebote de la secreción de H^+.

Interacciones. Los antiácidos pueden modificar, debido a los cambios de pH, la absorción, biodisponibilidad y eliminación renal de varios fármacos como: alopurinol, antimicóticos imidazólicos y hormonas tiroideas.

Los antiácidos que tienen iones de Al^{3+} o Mg^{2+} pueden formar complejos insolubles no absorbibles con otros fármacos, como por ejemplo con las tetraciclinas; razón por la que estos antiácidos deben ser administrados 2 h antes o después de otros medicamentos.

La simeticona no es un antiulceroso, aunque se emplea en muchas formulaciones de antiácidos, es un fármaco surfactante (reduce la tensión superficial o detergente), por lo que disminuye la formación de espuma y por consiguiente el reflujo esofágico. Su empleo se considera inseguro en los pacientes predispuestos a padecer ulceras gastroduodenales.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos inespecíficos bloquean los receptores M_1 y M_2 (atropina, metilbromuro de homatropina, propantelina, oxifenciclimina, tintura de belladona y otros) no tienen uso en la terapéutica antiulcerosa actual por tener baja eficacia y producir muchos efectos colaterales.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos M_1 (pirenzepina y telenzepina) disminuyen la secreción basal de ácido entre 40 y 50 % y han sido usados para el tratamiento de la úlcera péptica.

Mecanismo de acción. El receptor colinérgico de la célula parietal es de tipo M_3; debido a ello, los antagonistas M_1 parecen inhibir la estimulación neural vagal para la secreción de ácido mediante el bloqueo de receptores M_1 en los ganglios intramurales.

Son poco usados en la actualidad porque tienen poca eficacia y mucho más efectos indeseables que los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H_2. Además, la pirenzepina puede producir trastornos hematológicos.

Fármacos que aumentan la defensa de la mucosa

Análogos de prostaglandinas

Misoprostol

Acciones y mecanismo de acción. Las prostaglandinas sintetizadas mayormente por la mucosa gástrica son la E_2 (PGE_2) y la prostaciclina (PGI_2) que interactúan con los receptores EP_3 en las células parietales, estimulan la vía Gi y reducen las concentraciones de AMP cíclico intracelular y la secreción de ácido. La PGE_2 tiene un efecto citoprotector por incremento de la secreción de *mucus* y bicarbonato, así como, del flujo sanguíneo de la mucosa.

Misoprostol es un análogo sintetizado de la PGE1 (15-deoxi-16-hidroxi-16-metil-PGE_1) que tiene mayor potencia y duración del efecto antisecretor, así como mayor seguridad que la PGE_1 natural.

Por v.o., dosis de 100 a 200 μg de misoprostol inhiben la secreción de ácido basal (85 a 95 %) o estimulada por comida (75 a 85 %). Una dosis única reduce significativamente la producción de H^+ en un intervalo de 30 min, el efecto máximo se alcanza entre 60 y 90 min y dura hasta 3 h.

Farmacocinética. El misoprostol se absorbe rápidamente después de haber sido administrado por vía oral; a continuación es desesterificado y convertido en ácido de misoprostol que es el principal metabolito activo, que ocurre en parte en las células parietales.

La velocidad de absorción y la concentración plasmática máxima del metabolito activo disminuyen por administración conjunta de alimentos y antiácidos.

El ácido de misoprostol libre en plasma tiene una vida media de eliminación ($t_{½}$) entre 20 a 40 min y se excreta principalmente en la orina.

Efectos adversos. El más frecuente (hasta 30 %) es diarrea que puede estar acompañada o no de cólicos, dependiente de la dosis, comienza durante las 2 primeras semanas de tratamiento y desaparece espontáneamente en 1 semana. Si el cuadro es más grave o tiene mayor duración puede determinar que se suspenda el tratamiento.

No debe usarse en pacientes que tengan enfermedad intestinal inflamatoria porque puede producir aumento de las manifestaciones clínicas.

Está contraindicado durante el embarazo porque puede aumentar la contractilidad del útero.

Usos. Es muy limitado porque requiere ser administrado a dosis de 200 μg 4 veces al día y tiene una relativa alta frecuencia de diarrea y cólicos como efecto adverso.

Se recomienda para prevenir el daño de la mucosa gastroduodenal en pacientes que requieren ser tratados con AINE; sin embargo, se considera que son más eficaces y mejor tolerados los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas H_2.

Sucralfato

Es un octofosfato de sucrosa con hidróxido de aluminio [$Al(OH)_3$] y tiene una acción local.

Mecanismo de acción. En el medio ácido gástrico (pH < 4) da lugar a un polímero viscoso que se adhiere a la cara luminar de las células epiteliales y los cráteres ulcerosos por un período de hasta 6 h después de administrada una dosis. La hidrólisis de las proteínas de la mucosa por la pepsina es inhibida por los polisacáridos sulfatados.

El efecto citoprotector y los incrementos de la producción local de prostaglandinas y de factor de crecimiento epidérmico contribuyen al mecanismo de acción.

También se une a las sales biliares.

Usos. En la actualidad tiene poco empleo en la terapéutica de la enfermedad ácido-péptica y se usa en la prevención las úlceras por estrés y de la neumonía nosocomial. También se recomienda para otros procesos donde ocurre inflamación o ulceración de la mucosa (mucositis y úlceras aftosas) que no mejora con inhibidores de la secreción de ácido y reflujo gastroesofágico de bilis.

Por vía rectal, se indica para la proctitis por radiación y úlcera solitaria rectal.

La dosis oral es 1 g 4 veces al día para el tratamiento de úlcera duodenal y de 1 g 2 veces al día (por la mañana y al acostarse) como mantenimiento.

Efectos adversos. La constipación es el más frecuente (2 %).

Puede producir concreciones digestivas por su naturaleza pegajosa en pacientes como los que padecen gastroparesis.

No debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal porque parte del aluminio que contiene puede absorberse.

Interacciones. Debe ser administrado con el estómago vacío 1 h antes de las comidas y no debe consumir antiácidos hasta pasados 30 min de la dosis de sucralfato.

Debe ser administrado 2 h después de otros fármacos, por vía oral, porque puede inhibir la absorción de otros fármacos como: cimetidina, digoxina, fenitoína, fluroquinolonas y ketoconazol.

Compuestos de bismuto

Se considera que tienen una efectividad similar a la cimetidina para el tratamiento de úlceras pépticas y se asocian con antibióticos para eliminar el *H. pylori* y evitar la recurrencia de las úlceras. Su acción es citoprotectora.

Los 2 fármacos más empleados son el subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol®) y el subcitrato de bismuto (Denol® y Q-ulcer®).

El subsalicilato de bismuto es un complejo de bismuto trivalente (Bi^{3+}) y salicilato en una suspensión de silicato de aluminio y magnesio, que en el medio ácido gástrico reacciona con el HCl y forma oxicloruro de bismuto y salicilato. El 99 % del bismuto no se absorbe y se excreta en las heces.

El subcitrato de bismuto forma un coloide estable y tiene gran afinidad por las glucoproteínas de la mucosa gastroduodenal y en particular el tejido del cráter ulceroso.

El bismuto tiene principalmente acciones citoprotectoras y antimicrobianas, incluido el *H. pylori*.

La dosis recomendada de subsalicilato de bismuto es 30 mL (2 cucharadas) o 2 tabletas que contienen iguales cantidades de bismuto y salicilato (262 mg de cada uno) 4 veces al día, 30 min antes de las comidas principales y antes de acostarse.

El subcitrato de bismuto se administra en tabletas de 120 mg en dosis de 1 tableta 30 min antes del desayuno, almuerzo, comida y al acostarse, o 2 tabletas 30 min antes del desayuno y comida durante 4 a 8 semanas.

Mecanismo de acción. Se unen al cráter ulceroso, formando una cubierta protectora, aumenta la secreción de mucina y de bicarbonato y tienen significativo efecto antibacteriano contra el *H. pylori.*

Usos. Se recomienda para la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales por no más de 8 semanas. No se emplea para terapia de mantenimiento.

Farmacocinética. Para el subcitrato de bismuto se reporta que, aunque es poco absorbido, las concentraciones plasmáticas de bismuto pueden alcanzar valores entre 10 y 20 µg/mL, inferiores a las tóxicas que se estiman en 100 µg/mL.

La fracción absorbida de Bi^{3+} se elimina en la orina.

Efectos adversos. Se ha reportado para el subcitrato de bismuto que es bien tolerado, la reacción adversa más frecuente es la aparición de heces fecales oscuras que a veces se confunden con melena. También puede ocurrir ennegrecimiento de la lengua y los dientes (si se chupa la tableta) o impacto fecal en niños y pacientes debilitados.

Raramente puede producir náuseas, vómitos y reacciones de hipersensibilidad.

El uso prolongado no es recomendable porque puede ocasionar encefalopatía reversible.

La sobredosificación puede producir insuficiencia renal crónica con neurotoxicidad asociada.

Interacciones. El subcitrato de bismuto debe darse media hora antes de antiácidos, leche y alimentos porque interfieren la formación de la capa protectora. Puede disminuir la absorción de tetraciclinas si se administran conjuntamente.

Algunas consideraciones sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Para diagnosticar la infección por *H. pylori* existen métodos invasivos, mediante endoscopia con el test rápido de la ureasa y no invasivos, como la prueba del aliento con urea C^{13}. Para evitar falsos negativos, es necesario suspender la administración de fármacos antisecretores las 2 semanas anteriores a la prueba o 4 semanas en el caso de antibióticos.

Se han reportado numerosos esquemas para eliminar la infección por esta bacteria y se considera buena aquella que logre una curación igual o mayor que 80 %.

Deben considerarse varios aspectos fundamentales:

1. La monoterapia antibacteriana es inefectiva y favorece el desarrollo de resistencia.
2. El tratamiento combinado con 2 o 3 antimicrobianos y 1 inhibidor de la secreción ácida logra los mayores porcentajes de erradicación del *H. pylori*.
3. La administración de un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista H_2 aumenta la efectividad del tratamiento antibacteriano con amoxicilina o claritromicina.
4. Se considera mejor el tratamiento con 14 días de duración.
5. El cumplimiento del tratamiento por el paciente depende de los efectos adversos, que afectan aproximadamente a 50 % de los que reciben terapia triple, y a las varias administraciones al día tanto en la terapia triple como cuádruple; por eso las formulaciones que asocian los 3 o 4 fármacos en una sola unidad favorecen el cumplimiento del tratamiento.
6. El incremento de la resistencia a claritromicina y metronidazol contribuye al fracaso del tratamiento, en ese caso debe emplearse amoxicilina o una terapia cuádruple que incluya 3 antibióticos y 1 inhibidor de la bomba de protones (Tabla 14.4).

Tabla 14.4. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Terapia triple por 14 días. Inhibidor de la bomba de protones + claritromicina 500 mg + (metronidazol 500 mg o amoxicilina 1 g) 2 veces al día (tetraciclina 500 mg puede sustituir amoxicilina o metronidazol).

Terapia cuádruple por 14 días. Inhibidor de la bomba de protones 2 veces al día + metronidazol 500 mg 3 veces al día + (subsalicilato de bismuto 525 mg + tetraciclina 500 mg 4 veces al día).

o

Antagonista H_2. Dos veces al día + (subsalicilato de bismuto 525 mg + metronidazol 250 mg + tetraciclina 500 mg) 4 veces al día.

Dosis diaria de inhibidores de bomba de protones (mg)	**Antagonistas H_2 (mg)**
Omeprazol: 20	Cimetidina: 400
Rabeprazol: 20	Ranitidina: 150
Lansoprazol: 30	Nizatidina: 150
Pantoprazol: 40	Famotidina: 20
Esomeprazol: 40	

Bibliografía

Ables, A.Z., I. Simon y E.R. Melton (2007): "Update on Helicobacter pylori treatment". Am Fam Physician;75:351-8.

Bembibre, L. y Y. Tabeada (2008): "Dispepsia". Fisterra Guías Clínicas;8(13). En http://www.fisterra.com/guias2/index.asp Bajado: 10/06/2008.

CDF (2008): "Enfermedades del aparato digestivo". Cap. 7. En http://www.cdf.sld.cu/g1cap7.html Bajado: 1-6-08.

CDF (2008): "Guía para la práctica clínica. Manejo del paciente con dispepsia". En http://www.cdf.sld.cu/GPC/GPC%20Dispepsia%20AGREE.pdf Bajado: 1-6-08.

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, pp. 231-232.

Choung, R.S y N.J. (2006): "Talley Novel mechanisms in functional dyspepsia". World J Gastroenterol;12(5):673-7. http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/673.asp

Delaney, B.C., M. Qume, P. Moayyedi, R.F. Logan, A.C. Ford, C. Elliott, C. McNulty, S. Wilson y F.D. (2008): "Hobbs Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomized controlled trial" BMJ;336(7645):651-4.

Hoogerwerf, W.A. y P.J. Pasricha (2006): "Pharmacotherapy of Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease". Chap. 36. En Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Editorial The McGraw-Hill Companies, Inc. New York, 11th.ed.

Jafri, N.S., C.A. Hornung y C.W. (2008): "Howden Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment". Ann Intern Med;148(12):923-31.

Juhász, M., L. Herszényi, Z. Tulassay, P. Malfertheiner y M.P.A. (2004): "Ebert Helicobacter pylori and molecular mechanism of gastric carcinogenesis: targets for prevention and therapy". Expert Rev. Anticancer Ther;4(1):97-103.

Kwok, A., T. Lam, P. Katelaris y R.W.Leong (2008): "Helicobacter pylori eradication therapy: indications, efficacy and safety". Expert Opin Drug Saf;7(3):271-81.

Leontiadis, G.I., A. Sreedharan, S. Dorward, P. Barton, B. Delaney, C.W. Howden, M. Orhewere, J. Gisbert, V.K. Sharma, A. Rostom, P. Moayyedi y D. Forman (2007): "Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding". Health Technol Assess;11(51):iii-iv,1-164.

Madisch, A,, S. Miehlke y J. Labenz (2005): "Management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives". World J Gastroenterol;11(42):6577-81. http://www.wjgnet.com/1007-9327/11/6577.asp

Mahadeva, S. y K.L. Goh (2006): "Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective". World J Gastroenterol; 12(17):2661-6. http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/2661.asp

Mönkemüller, K. y P. Malfertheiner (2006): "Drug treatment of functional dyspepsia". World J Gastroenterol;12(17):2694-700. http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/2694.asp

O'Morain, C. (2006): "Role of Helicobacter pylori in functional dyspepsia". World J Gastroenterol;12(17):2677-80.

Smeets, H.M., A.W. Hoes y N.J. de Wit (2007): "Effectiveness and costs of implementation strategies to reduce acid suppressive drug prescriptions: a systematic review". BMC Health Serv Res;7:177.



Capítulo 15

Medicamentos para tratar afecciones relacionadas con la motilidad gastrointestinal

Francisco J. Morón Rodríguez

Introducción

El tubo digestivo se encuentra constantemente en movimiento por la contracción y relajación de las fibras musculares lisas que forman parte de su estructura; además, realiza procesos de absorción y secreción. Los nervios locales del sistema nervioso entérico, el SNC y hormonas regulan la fisiología de este sistema.

El sistema nervioso entérico es el principal regulador del movimiento y está formado por nervios autónomos en la pared gastrointestinal:

1. Plexo mioentérico de Auerbach: está entre las capas de fibras musculares, longitudinales y circulares, y controla la actividad motora.
2. Plexo submucoso de Meissner: está bajo el epitelio y regula la secreción, el transporte de fluidos y el flujo vascular.

Los movimientos peristálticos son principalmente respuestas reflejas al bolo alimenticio en la luz de un segmento intestinal. El reflejo excitatorio ascendente contrae el músculo liso circular en el lado oral del bolo; mientras que, el reflejo inhibitorio descendente relaja el lado anal, lo que crea un gradiente de presión que avanza el bolo hacia el extremo terminal.

La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor principal de las neuronas motoras excitatorias y las taquikininas también contribuyen; mientras que, el óxido nítrico (NO) es el principal trasmisor de las inhibitorias y es ayudado por ATP y péptido vasoactivo intestinal.

En este resumen, no se debe omitir las células intersticiales de Cajal en la pared intestinal que son responsables del ritmo y las frecuencias de las contracciones en varios segmentos.

Antidiarreicos

La diarrea es un contenido excesivo de líquido en las heces fecales.

Conocer la etiología de la diarrea permite que el tratamiento sea efectivo. Puede ser causada por: incremento de la osmolaridad en el contenido del intestino, exceso de secreción de electrolitos y agua hacia la luz intestinal, pérdida de proteína y líquido de la mucosa y incremento del tránsito y disminución de la absorción de agua en el intestino.

La diarrea aguda es de inicio brusco, benigna, autolimitada y el mayor peligro consiste en la deshidratación y los trastornos electrolíticos.

Sales de rehidratación oral

La medida primera y más importante es la terapia de rehidratación oral fundamentada en que el cotransporte de agua y electrólitos, unidos a nutrientes en el intestino delgado, no se altera en la mayoría de los pacientes con esta enfermedad.

La absorción de sodio (Na^+) y de cloruro (Cl^-), junto con el agua, está unida a la captación de glucosa por los enterocitos.

Existen diversos preparados comerciales de sales de rehidratación oral (SRO). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una formulación con cloruro de sodio 3,5 g, bicarbonato o citrato de sodio 2,5 g, cloruro de potasio 1,5 g y glucosa 20 g para disolver en 1 L de agua hervida.

En Cuba, existen 2 tipos de presentaciones de SRO, una con 7 g que se disuelve en 240 mL (8 onzas) de agua y otra con 27 g para preparar 1 L. Aportan: sodio 90, potasio 20, cloruro 80, bicarbonato o citrato de sodio 30 y glucosa 111 mmoles.

Las SRO tienen una gran efectividad y muy bajo costo.

La limitación para su empleo es la presencia de vómitos que impidan usar la v.o.

Fármacos antidiarreicos

El uso de estos medicamentos debe indicarse a los pacientes que presenten síntomas muy intensos o persistentes. Se cuestiona por muchos autores la eficacia y efectividad de estos fármacos, a pesar de lo cual son muy utilizados.

La mayoría de los casos son tratados sin conocer la causa, que en caso de diarreas crónicas se emplean agentes que promuevan la formación del bolo o higroscópicos, seguido de fármacos opioides como difenoxilato y loperamida.

Antidiarreicos no específicos

Estos fármacos son útiles solamente para el tratamiento sintomático en caso de diarrea aguda moderada.

Deben evitarse aquellos que disminuyen el tránsito intestinal porque pueden falsear el cuadro clínico, reducir la eliminación de microorganismos con el peligro de diseminación sistémica o complicaciones intestinales como el megacolon tóxico.

Fármacos hidroscópicos y formadores de masa

Son coloides hidrofílicos poco digeribles o polímeros, como la carboximetilcelulosa, que absorben agua y aumentan la masa de heces fecales.

El mecanismo no es bien conocido, parece que forman un gel que cambia la consistencia de las heces con disminución de la fluidez. Pueden unirse a los ácidos biliares y a las toxinas de las bacterias.

El kaolín (silicato de aluminio hidratado) y el atapulgito (disilicato de aluminio y maganesio) adsorben agua y enterotoxinas. La mezcla de kaolín y pectina también es útil.

El uso recomendado es en diarreas crónicas leves en pacientes que padecen síndrome de colon irritable.

Las interacciones describen que pueden reducir la absorción de otros fármacos y de nutrientes, por lo que la ingesta debe estar separada 2 a 3 h para evitar esa interacción.

Bismuto

El subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol®) es empleado ampliamente en los EE.UU. y otros muchos países donde se vende sin necesidad de prescripción médica. Se atribuye que tiene efectos antisecretor, antiinflamatorio, antimicrobiano y antidiarreico; pero su eficacia en la diarrea no ha sido demostrada.

Fármacos antimotílicos y antisecretorios

Opioides

Son muy usados para el tratamiento de la diarrea.

El mecanismo de acción principal es mediante receptores opioides mu (μ), relacionados con la motilidad y absorción intestinal, y delta (δ), relacionados con la secreción y la absorción, localizados en los nervios entéricos, células epiteliales y musculares.

Entre los más empleados están difenoxilato y loperamida que actúan principalmente a nivel periférico porque pasan poco la barrera hematoencefálica. La segunda tiene mayor actividad.

Loperamida

Actúa sobre receptores μ, disminuye la velocidad del tránsito intestinal y aumenta el tono del esfínter del ano. Además, tiene actividad contra la secreción intestinal inducida por las toxinas del cólera y algunas de *E. coli.*

Después de una dosis oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas entre las 3 y 5 h posteriores, tiene una vida media de eliminación de 11 h aproximadamente y su metabolismo de inactivación es en el hígado.

La dosis oral inicial es de 4 mg, seguida de 2 mg después de cada deposición hasta un máximo de 16 mg/24 h. Debe descontinuarse si a las 48 h no ha habido mejoría.

Para niños se recomienda como dosis máxima: 3 mg para 2 a 5 años; 4 mg para 6 a 8 años y 6 mg para 8 a 12 años. No se aconseja usar en menores de 2 años.

Entre sus usos, es considerada efectiva para tratar la diarrea del viajero, sola o asociada a antimicrobianos como trimetoprima, cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol) o fluroquinolona. También se indica para la enfermedad diarreica crónica.

Efectos adversos. Dosis elevadas pueden producir depresión del SNC e íleo paralítico.

Se ha reportado que la loperamida puede producir megacolon tóxico en pacientes con enfermedad inflamatoria del colon.

Difenoxilato y difenoxina

El difenoxilato y la difenoxina que es su metabolito activo tienen relación estructural con la meperidina.

Tienen buena absorción oral y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 h. La difenoxina, el metabolito activo desesterificado, tiene una vida media de eliminación de 12 h.

Altas dosis (40-60 mg/24 h) pueden producir efectos sobre el SNC y adicción, por lo que los preparados contienen bajas dosis de atropina (25 µg/tableta de sulfato de atropina) para evitar el abuso y la sobredosis intencional. También puede ocurrir constipación, megacolon tóxico y efectos anticolinérgicos como sequedad de la boca, visión borrosa y otros.

Las tabletas contienen 2.5 mg de clorhidrato de difenoxilato o 1 mg de clorhidrato de difenoxina.

La dosis es 2 tabletas al comenzar y 1 tableta cada 3 o 4 h

Se emplean otros opiodes, incluida la tintura de opio alcanforada o elixir Paregórico que equivale a 2 mg de morfina/5 mL que está disponible en dispensarios de manera controlada. La dosis para adultos es 5 a 10 mL, 1 a 4 veces al día y para niños (0,25 a 0,5 mL/kg, equivalente a 0,1-0,2 mg de morfina/kg) 1 a 4 veces en 24 h.

Probióticos

Se definen como microorganismos vivos que son administrados en cantidades adecuadas para beneficiar la salud del receptor.

Existe evidencia de que los probióticos son efectivos para el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en niños, en la prevención de la diarrea por antibióticos y en las diarreas, nosocomiales o comunitarias adquiridas. Se evalúa la evidencia para establecer la eficacia en la prevención de la diarrea del viajero.

Diferentes cepas han sido empleadas como *Lactobacillus rhamnosus* GG, L*actobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus* y el hongo *Saccharomyces boulardii*.

Alteraciones de la motilidad intestinal

Las alteraciones de la motilidad gastrointestinal pueden ser congénitas, idiopáticas o secundarias a enfermedades sistémicas (diabetes mellitus o esclerodermia). Entre estas se pueden citar:

1. Acalasia del esófago (alteración de relajación del esfínter esofágico inferior con insuficiente peristaltismo del esófago).
2. Gastroparesis (vaciamiento gástrico retardado).
3. Dismotilidades miopáticas o neuropáticas.
4. Síndrome de colon irritable.
5. Angina de pecho no cardíaca.

El tratamiento es aún empírico y principalmente sintomático por el desconocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades.

Fármacos procinéticos y estimulantes de la contractilidad

Antagonistas de los receptores dopaminérgicos

La dopamina es abundante en el tracto gastrointestinal; inhibe la motilidad en general que incluye el esfínter esofágico inferior y la presión intragástrica. Parece que actúa estimulando los receptores dopaminérgicos D_2, lo que lleva a disminuir la liberación de ACh en las neuronas motoras mioentéricas

Los antagonistas de la acción de la dopamina sobre los receptores D_2 resultan fármacos procinéticos gastrointestinales efectivos, que pueden también aliviar las náuseas y los vómitos por igual mecanismo de acción en la zona quimiorreceptora de disparo emético.

Los medicamentos de este tipo más usados son la metoclopramida y la domperidona.

Metoclopramida

Es uno de los procinéticos más antiguos, incrementa las contracciones musculares que favorecen el tránsito principalmente del tacto digestivo superior. Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y las contracciones antrales y del intestino delgado.

El inicio de la acción es 30-60 min después de una dosis oral, 10-15 min después de administración intramuscular y 1-3 min en la intravenosa.

Mecanismo de acción. Además de su acción antagonista de los receptores D_2, se considera un mecanismo complejo relacionado también con efecto agonista sobre receptores para serotonina ($5\text{-}HT_{4)}$, antagonismo de receptores $5\text{-}HT_3$ vagales y centrales; así como, sensibilización de receptores muscarínicos en el músculo liso.

Farmacocinética. La absorción oral es rápida, la concentración máxima se alcanza en 1 h, el metabolismo hepático consiste en conjugación con sulfato y glucurónido. Tiene una vida media de 4 a 6 h.

Usos. La principal indicación es reducir las náuseas y los vómitos en síndromes gastrointestinales con alteración de la motilidad; así como, en los vómitos inducidos por quimioterapia.

Se indica en pacientes con gastroparesis porque favorece moderadamente el vaciamiento gástrico.

Tratamiento sintomático de esofagitis en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, aunque es menos efectiva que los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas H_2.

La administración parenteral se usa para procederes diagnósticos como radiografía de contraste o intubación gastrointestinal.

También se utiliza para tratar el íleo posoperatorio y el hipo persistente, pero la eficacia es pobre.

Preparados y dosis. La metoclopramida está disponible en tabletas o soluciones para administración oral y en ampolletas para vía intravenosa o intramuscular.

Por v.o. se administra inicialmente 10 mg, 30 min antes de cada comida principal y al acostarse. En pacientes con náuseas y vómitos, se recomienda 10 mg i.m. o i.v.

Para evitar los vómitos provocados por quimioterapia se aconseja 1-2 mg/kg por infusión endovenosa 15-30 min antes de iniciar la quimioterapia, que puede repetirse cada 2-3 h.

Para tratar la gastroparesis en niños se aconseja emplear 0,1 a 0,2 mg/kg/dosis 30 min antes de las comidas y al acostarse.

Efectos adversos. Los efectos extrapiramidales son los principales e incluyen distonías (administración intravenosa) y síntomas parquinsonianos que suceden hasta varias semanas después de haber comenzado el tratamiento. Son usualmente reversibles al suspender el tratamiento y mejoran con anticolinérgicos o antihistamínicos.

Puede presentarse disquinesia tardía, que puede ser reversible, en caso de administración por meses o años.

El extrapiramidalismo es más frecuente en niños, adultos jóvenes y cuando se administra en dosis altas.

En prematuros y recién nacidos se ha observado metahemoglobinemia.

Raramente, puede ocurrir galactorrea por el bloqueo de la liberación de prolactina.

Domperidona

Tiene mayor selectividad como antagonista de los receptores D_2 que la metoclopramida y produce un efecto procinético digestivo alto, modesto, similar a la metoclopramida.

No produce efectos colaterales extrapiramidales porque no pasa la barrera hematoencefálica pero mantiene el efecto antiemético y sobre la liberación de prolactina porque están localizados en áreas que carecen de esa barrera. Otros fármacos similares son sulpirida y levosulpirida.

Moduladores del receptor de serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) participa en la fisiología motora y secretora del intestino, es sintetizada por las células enterocromafines y liberada por estímulos químicos y mecánicos como el bolo alimenticio, toxinas microbianas y agonistas adrenérgicos, colinérgicos y purinérgicos. Este mediador desencadena el reflejo del peristaltismo y activa los reflejos secretomotores que producen secreción en el epitelio.

Maleato de tegaserod

Es un agonista selectivo de los receptores 5-HT_4 que está relacionado estructuralmente con la serotonina; estimula la motilidad y acelera el tránsito en el esófago, estómago, intestino delgado y colon ascendente.

Se ha aprobado solamente para tratar la constipación crónica y hay pocos estudios clínicos.

Fármacos para el tratamiento de la constipación: laxantes y catárticos

El agua constituye entre 70 y 85 % de la masa total de las heces y determina su volumen y consistencia. La absorción neta de agua tiene lugar en el intestino delgado mediante gradientes osmóticos que permiten la captación y secreción de iones y la absorción de nutrientes.

El intestino delgado tiene una capacidad de absorción de aproximadamente 16 L y la del colon es de unos 5 L. Una pobre motilidad y una elevada absorción de agua favorecen la constipación; por el contrario, se presenta diarrea si se sobrepasa la capacidad de absorción de fluido en el colon.

La definición de constipación es poco precisa, los autores consideran que es normal defecar semanalmente por lo menos 3 veces en los países con una dieta occidental como la nuestra (Tabla 15.1).

Sin embargo, los pacientes consideran muchos más factores para definir el término, como son la dificultad en defecar, la consistencia, la cantidad y otras. Se estima que un cuarto de la población considera que padece

de constipación, por lo que es un motivo frecuente de consulta y de consumo de laxantes de manera eventual o sistemática.

La causa de este problema de salud se debe frecuentemente a poca ingestión de fibra en la dieta o como reacción adversa al consumo de medicamentos y el paciente tiene un tránsito normal.

El tratamiento farmacológico es, por general, sintomático e inespecífico.

Hay recomendaciones básicas generales, no farmacológicas, que deben ser recomendadas a los pacientes que consultan por constipación, como son: incrementar la ingestión de fibra en la dieta a 20-30 g/día, beber suficiente cantidad de líquidos, realizar ejercicios físicos, evitar o reducir la dosis (si es posible) de fármacos que causan constipación y otros.

Cuando las medidas anteriores no mejoran al paciente, debe emplearse medicamentos que producen aumento del bolo fecal o laxantes osmóticos, los cuales se indicarán a las dosis más bajas que tengan efecto y por el menor tiempo posible para evitar que se desarrolle dependencia.

Los laxantes también se utilizan antes de efectuar estudios radiográficos, estudios endoscópicos o intervenciones quirúrgicas que necesitan que el colon se encuentre vacío.

El uso inadecuado de laxantes puede producir, entre otros efectos adversos, pérdida de agua y electrólitos, aldosteronismo secundario, esteatorrea, hipoalbuminemia y osteomalacia.

Es conveniente aclarar algunos términos:

1. Laxante: es el fármaco que produce evacuación de las heces fecales con forma y consistencia normal.
2. Catártico (purgante): causa heces sin forma y frecuentemente líquidas.

Muchas veces depende de la dosis que se comporte con una u otra acción (Tabla 15.2).

La clasificación anterior es solo una orientación porque la mayoría de los laxantes tienen más de una manera de actuar (Tabla 15.3).

Mecanismo de acción general de los laxantes. Estos fármacos actúan de una de las formas siguientes.

1. Retención intraluminal de agua por medio hidrofílico u osmótico.
2. Reducción de absorción de agua por efecto sobre el intestino delgado y grueso y el transporte de electrólitos.
3. Alteración de la motilidad: inhibición de la no propulsiva segmentaria o aumento de la propulsiva.

Tabla 15.1. Criterios para diagnóstico de constipación (Roma III)*

Presencia de 2 o más de
Dificultad en ≥ 25 % de las defecaciones
Heces duras en ≥ 25 % de las defecaciones
Sensación de evacuación incompleta en ≥ 25 % de las defecaciones
Sensación de obstrucción/bloqueo anorrectal en ≥ 25 % de las defecaciones
Maniobras manuales para facilitar ≥ 25 % de las defecaciones (evacuación digital, sustentar el suelo pélvico)
Menos de 3 defecaciones por semana
Criterios adicionales
Defecación casi imposible sin usar laxantes
Criterios insuficientes de síndrome de colon irritable

* Los síntomas tienen que haber estado presentes durante los pasados 3 meses, con el inicio por lo menos 6 meses antes del diagnóstico.

Tabla 15.2. Clasificación de los laxantes según su acción principal

Acción en la luz intestinal
Coloides hidrofílicos y formadores de bolo: fibra dietética y *Psyllium*
Osmóticos (sales o azúcares no absorbibles): hidróxido de magnesio, lactulosa y sorbitol
Humectantes (surfactantes) de las heces y emolientes: docusato y aceite mineral
Estimulantes o irritantes inespecíficos (efecto sobre secreción de fluido y motilidad)
Difenilmetanos: bisacodilo
Antraquinonas: senna y cáscara sagrada
Aceite de ricino
Procinéticos (actúan sobre la motilidad)
Agonistas del receptor 5-HT_4: tegaserod

Tabla 15.3. Características del efecto de los principales laxantes

Heces blandas (1-3 días)*	**Heces blandas o semilíquidas (6-8 h)***	**Heces líquidas (1-3 h)***
Aumentan el bolo	Estimulantes	Osmóticos**
Fibra	Derivados de difenilmetano	Fosfatos de sodio
Psyllium	Bisacodilo	Sulfato de magnesio
Metilcelulosa		Leche o magma de magnesia
Calcio policarbofilo		Citrato de magnesio
Surfactantes	Derivados de antraquinona	Aceite de ricino
Docusatos	Senna	
Poloxámeros	Cáscara sagrada	
Lactulosa		

* Tiempo de latencia.

** Dosis bajas tienen efecto laxante.

Interacciones. Los fármacos que inhiben la actividad del óxido nítrico (NO), directa o indirectamente, pueden reducir el efecto laxante del aceite de ricino, cáscara sagrada, bisacodilo y sulfato de magnesio; debido a que varios laxantes osmóticos o estimulantes estimulan la óxido nitricosintetasa y la síntesis del factor activador de plaquetas que es proinflamatorio y estimula la secreción en el colon y la motilidad.

Fibra y suplementos dietéticos

La fibra es el componente de los alimentos que resiste la digestión y llega al colon. Las bacterias que se encuentran en la flora del colon degradan la fibra, según la solubilidad y estructura química, para formar ácidos grasos de cadena corta y aumentar la masa de bacterias. Lo primero tiene efecto trófico sobre las células epiteliales y aumentan la motilidad del colon; mientras que, lo segundo aumenta el volumen del bolo fecal.

La fibra no digerida atrae agua y aumenta la masa de las heces.

Mientras más insoluble y no metabolizable sea la fibra (por ejemplo: lignina), será mayor su efecto laxante.

Fibra o celulosa

La fibra de trigo, que es el residuo de la fabricación de la harina, tiene gran contenido de lignina y es el laxante de este tipo más efectivo.

Las frutas y los vegetales contienen más pectinas y hemicelulosas que son más digeribles y tiene menos efecto laxante.

La cáscara de la semilla (*Psyllium*) de la planta *Plantago ovata*, muy utilizada en preparaciones laxantes, posee muciloides hidrófilos que sufren notable fermentación en el colon y aumenta considerablemente la masa de bacterias.

Hay otras fibras semisintéticas o sintéticas que se emplean como son la metilcelulosa, el calcio policarbofilo que son poco digeridos.

Dosis. La usual es de 2,5 a 4 g (1 a 3 cucharaditas en 250 mL de jugo de frutas), hasta lograr el efecto deseado.

Reacciones adversas. El más frecuente es la distensión pero disminuye de manera espontánea al mantener el tratamiento.

Impacto fecal en pacientes con obstrucción, megacolon o megarrecto, donde se contraindican los laxantes de fibra.

Los preparados de calcio policarbofilo deben evitarse en los pacientes que requieren limitación de la ingesta de calcio o que tienen tratamiento con tetraciclinas.

Se han descrito reacciones alérgicas a *Psyllium*.

Las formulaciones sin azúcar pueden contener aspartamo como edulcorante que está contraindicado en pacientes que padecen fenilcetonuria.

Osmóticos

Laxantes salinos

Contienen cationes de magnesio, Mg^{2+}, o aniones de fosfato $(PO_4)^{2-}$ como sulfato, hidróxido o citrato de magnesio y el fosfato de sodio.

Mecanismo de acción. Tienen acción osmótica que retiene agua y aumentan el peristaltismo. Además, pueden incrementar la liberación de mediadores inflamatorios.

Los que contienen magnesio pueden liberar colecistoquinina que aumenta el contenido de líquido y electrólitos en la luz; así como, aumentan la motilidad.

Dosis. Los laxantes de magnesio contienen entre 40 y 120 mEq de ión magnesio/dosis y demoran aproximadamente 6 h en actuar.

Los fosfatos se absorben más que los laxantes de magnesio, por lo que requieren dosis mayores y tienen más efectos sistémicos. La solución de fosfato de sodio (fosfato dibásico 1,8 g y fosfato de sodio monobásico 4,8 g en 10 mL) es administrado en 20-30 mL, en agua abundante.

Cuando se usan para preparación de colon con fin diagnóstico o cirugía se emplean dosis mayores.

Reacciones adversas. En general, tienen pocos efectos indeseables.

Debe tenerse precaución o no administrar en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca, junto con tratamiento diurético o con trastornos electrolíticos.

Dosis altas de fosfato de sodio (› 45 mL) pueden producir: deshidratación, trastornos electrolíticos, acidosis metabólica, hipocalcemia y contracciones tetánicas, insuficiencia renal y muerte.

Azúcares y alcoholes no digeribles

A este grupo pertenece la lactulosa, disacárido sintético de galactosa y fructosa, que no es metabolizado por las disacaridasas intestinales.

El sorbitol y el manitol son azúcares no absorbibles que se hidrolizan para formar ácidos grasos de cadena corta en el colon que retienen agua y aumentan la motilidad.

El efecto demora entre 24 y 48 h.

Usos. El sorbitol y la lactulosa son eficaces para tratar la constipación por opioides, vincristina, personas de edad avanzada y la de causa no conocida.

La lactulosa se emplea en la encefalopatía hepática.

Dosis. Las formulaciones disponibles son soluciones a 70 % que se administran a razón de 15-30 mL (1-2 cucharadas) por la noche. Si se requiere una dosis mayor puede llegar a 60 mL/día dividido en varias administraciones.

Para reducir los niveles de amoniaco en sangre en la encefalopatía por insuficiencia hepática, debe administrarse 20-30 g de lactulosa 3-4 veces/día.

Reacciones adversas. Con frecuencia se presenta malestar abdominal, distensión y flatulencia durante 1-3 días de iniciado el tratamiento y desaparece gradualmente sin necesidad de suspender la administración.

El intenso sabor dulce es desagradable para algunos pacientes y puede diluirse en agua o jugo para que sea más agradable.

Otro fármaco del grupo de los osmóticos son los glicoles de polietileno de cadena grande (peso molecular aproximadamente 3 350 daltons).

Emolientes y ablandadores de las heces

Sales de docusato

Son sustancias surfactantes aniónicas como el docusato sódico (sulfosuccinato de dioctilo sódico) o docusato cálcico (sulfosuccinato de dioctilo cálcico), pero se consideran poco eficaces para tratar la constipación.

Mecanismo de acción. Dismuyen la tensión superficial de las heces, lo que favorece la emulsión o mezcla de las sustancias grasas y acuosas, que favorecen el ablandamiento de las heces. También estimulan la secreción de agua y electrólitos y modifican la permeabilidad de la mucosa intestinal.

Aceite mineral

Es una mezcla hidrocarbonada alifática que se deriva del petrolato, una fracción es digerida y absorbida.

Penetra, ablanda las heces y disminuye la reabsorción de agua.

Interfiere la absorción de las sustancias liposolubles, incluidas las vitaminas, produce reacciones a cuerpo extraño en la mucosa intestinal y otros tejidos y ocurre salida involuntaria en el esfínter del ano.

Puede ocurrir raramente neumonía por aspiración por lo que no se recomienda administrar al acostarse y la forma de aceite mineral ligero no debe darse por vía oral.

Estimulantes o irritantes

A este grupo pertenecen los derivados de difenilmetano, las antraquinonas y el ácido ricinoleico.

Mecanismo de acción. Estos laxantes actúan directamente sobre las fibras lisas musculares, los enterocitos y las neuronas entéricas del tracto gastrointestinal. Al parecer inducen una inflamación ligera del intestino delgado y grueso que produce acumulación de agua y electrólitos en la luz y aumento de la motilidad.

Derivados de difenilmetano

A este grupo pertenecen la fenolftaleína y la oxifenisatina, que han sido retirados por evidencias de carcinogenicidad y hepatotoxicidad respectivamente.

Bisacodilo

Es activado mediante una hidrólisis por esterasas en el intestino grueso, por lo que la administración oral tiene una latencia para actuar de 6 h o más; mientras que los supositorios actúan entre media y 1 h.

Se excreta principalmente en las heces y 5 % de la dosis se absorbe, conjugada como glucurónido y eliminada en la orina.

Dosis. Se administra 10-15 mg/día a los adultos y 5-10 mg a los niños de 6-12 años, por v.o. en tabletas entéricas, al acostarse. Existen disponibles supositorios para administración rectal.

Reacciones adversas. Puede producir atonía no funcional del colon, por lo que se recomienda no administrar por más de 10 días continuados. También favorece inflamación del intestino delgado y del colon.

Para evitar la aparición de gastritis y cólicos deben tragarse las tabletas enteras y no consumir leche ni antiácidos hasta pasada 1 hora de la ingestión de bisacodilo.

Las dosis altas pueden causar diarrea y trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.

Picosulfato de sodio

Se emplea en la actualidad, se hidroliza a su forma activa por las bacterias en el colon donde actúa localmente.

Las dosis tienen efectos muy variables de un paciente a otro, por lo que deben ser individualizadas.

Puede causar cólicos y diarrea cuando se emplea en dosis superiores a la necesaria para el paciente.

Antraquinonas

Incluye derivados de plantas como aloe o sábila, cáscara y senna que tienen antracenos tricíclicos modificados.

Son poco absorbidos en el intestino delgado, como requieren activación en el colon tienen una latencia de 6-12 h y los principios activos se absorben de manera variable en el colon y son eliminados en la bilis, saliva, leche y orina.

Senna

Es obtenida de las plantas *Cassia acutifolia* o *Cassia angustifolia* que contienen los glucósidos, denominados sennósido A y B.

Cáscara sagrada

Obtenida de la corteza del árbol que tiene glucósidos, barabaloina y crisaloina. El primero se encuentra también en el aloe (*Aloe vera*).

La eficacia y seguridad del efecto laxante de los aloe y de la cáscara sagrada no ha sido probada.

Reacciones adversas. Pueden producir contracciones intensas del colon; así como, pérdida de agua y electrolitos.

El uso crónico (4-9 meses) causa pigmentación de la mucosa del colon (*Melanosis coli*) que es reversible y benigna o desarrollar el denominado *colon catártico* que se presenta más en las mujeres después de años de uso.

Tabla 15.4. Clasificación de antieméticos

Grupo	Fármacos	Efectividad
Antagonistas de receptor 5-HT_3	Ondansetrona	Vómitos por quimioterapia con citostáticos
Antagonistas de receptores dopaminérgicos centrales	Metoclopramida*	Vómitos por quimioterapia con citostáticos
	Prometazina**	
	Cloropromazina	
Antagonistas de receptor H_1	Ciclizina	Vestibular (movimiento)
	Difenhidramina	
	Dimenhidrinato	
Antagonistas de receptor muscarínico	Hioscina (escopolamina)	Vestibular (movimiento) Posoperatorios

* Tiene cierta actividad periférica sobre receptores 5-HT_3.

** Tiene cierta actividad antihistamínica y anticolinérgica.

Tabla 15.5. Otros antieméticos

Grupo	Fármacos	Efectividad
Agonista de receptor cannabinoide CB1	Dronabinol (delta-9-tetrahidrocannabinol)	Vómitos por quimioterapia con citostáticos
Glucocorticoides y antiinflamatorios	Dexametasona	Cáncer Radioterapia
Benzodiacepinas	Lorazepam	Coadyuvantes para la prevención
	Alprazolam	
Antagonistas de receptor NK1 de sustancia P	Aprepitant	Vómitos por quimioterapia con citostáticos (cisplatino)

Aceite de ricino

Se obtiene industrialmente de las semillas de la planta *Ricinus communis* (ricino), el aceite contiene principalmente triglicérido del ácido ricinoleico.

El triglicérido se hidroliza por lipasas a glicerol y ácido rinoleico (principio activo) en el intestino delgado.

Estimula la secreción de agua y electrólitos e incrementa la motilidad intestinal.

Una dosis de 4 mL de aceite de ricino, produce efecto laxante entre 1-3 h. La dosis catártica es de 15-60 mL para los adultos.

Es poco empleado por su sabor desagradable y daño potencial de la mucosa y de las neuronas entéricas.

Fármacos para el tratamiento de los vómitos y náuseas

Los antieméticos pueden ser clasificados basados en el receptor sobre el que actúan principalmente (Tablas 15.4 y 15.5).

Bibliografía

Alonso, M.M., R. Alemán, A. López, A. Castellano, E. Martín y J.L.Gómez Sirvent (2006): "Diarrea del viajero". An. Sist. Sanit. Navar;29(Supl. 1):127-38.

Cano, S, A.X. Seco y P. Estévez (2007): "Diarrea crónica". Guías Clínicas;7(28). Fisterra. En http://www.fisterra.com Bajado el 30/08/2007.

CDF (2008): "Guía para la práctica clínica: tratamiento de la enfermedad diarreica aguda". En http://www.sld.cdf.cu Bajado el 1/06/08.

De Vrese, M. Y P.R. Marteau (2007): " Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea". J Nutr;137(3 Suppl 2):803S-11S.

Gill, H.S. y F. Guarner (2004): "Probiotics and human health: a clinical perspective". Postgrad. Med. J;80:516-26. http://pmj.bmj.com/cgi/content/full/80/947/516.

Johanson, J.F. (2007): "Review of the treatment options for chronic constipation". Med Gen Med;9(2):25. http://medgenmed.medscape.com/viewarticle/550956.

Pasricha, P.J. (2006): "Treatment of disorders of bowel motility and water flux; antiemetics; agents used in biliary and pancreatic disease". En The pharmacological basis of therapeutics.. Editorial The McGraw-Hill Companies, Inc. New York, 11th. ed..

Petticrew, M., I. Watt y M. Brand (1999): "What's the 'best buy' for treatment of constipation? Results of a systematic review of the efficacy and comparative efficacy of laxatives in the elderly". British Journal of General Practice;49,387-93.

Pham, M., D.A. Lemberg y A.S. Day (2008): "Probiotics: sorting the evidence from the myths". Med J Aust;188(5):304-8.

Pizarro, M. e I. Rancaño (2001): "Estreñimiento". Guías Clínicas;1(56). Fisterra. En http://www.fisterra.com Bajado el 20/12/2001.

Sanger, G.J. (2007): "Endocannabinoids and the gastrointestinal tract: what are the key questions?" Br J Pharmacol; 152(5):663-70.

PARTE 5

Fármacos que actúan sobre el sistema endocrino y el metabolismo

Capítulo 16

Diabetes mellitus

Miriam Cires Pujol

Introducción

Desde los años 90 del siglo XX, un grupo de expertos de la OMS determinó que para el año 2000, cerca de 100 millones de personas estarían afectadas por la diabetes mellitus.

En Latinoamérica y el Caribe, alrededor de 40 000 personas murieron a causa de esta afección en el 2000, justamente el año en el que la OMS estimó que el costo anual -directo e indirecto- atribuido a esta enfermedad era de 65 billones de dólares. Actualmente, en EE.UU. de Norteamérica, la prevalencia de esta es de 5 %. Para el 2005 se estima que la prevalencia mundial alcance 9 %.

En Cuba, la tasa de diabéticos dispensarizados fue de 21,5 por cada 1 000 habitantes en 1999, y alcanzó la cifra de 33,3 por cada 1 000 habitantes en el año 2006 (Cuadro 16.1). La enfermedad está aumentando en frecuencia en todo el mundo. Según la Declaración de las Américas sobre la Diabetes (DOTA), las progresiones que se esperan son alarmantes, unos 45 millones de diabéticos para el 2010 y 64 millones hacia el 2025, y los países en vías de desarrollo y las minorías y/o los sectores menos favorecidos de los países industrializados, están soportando más el impacto de ese incremento. Hasta una tercera parte de los individuos afectados desconoce su condición y la falta de diagnóstico oportuno puede ser la responsable del desarrollo temprano de complicaciones de la enfermedad.

Cuadro 16.1. Principales datos estadísticos de la población diabética de Cuba

Anuario estadístico 2006
Tasa de prevalencia en pacientes dispensarizados 33,3/1 000 habitantes, 25,0/1 000 habitantes para el sexo masculino y 41,5/1 000 habitantes, para el sexo femenino
La diabetes fue la octava causa principal de muerte. La diabetes contribuyó a 2 056 muertes (748 hombres y 1 308 mujeres)
Tasa de mortalidad 18,2 por cada 100 000 habitantes 1,5 años de vida potencialmente perdidos/1 000 habitantes, de 1 a 74 años

Concepto y fisiopatología

La diabetes mellitus se define como un conjunto de enfermedades, de origen genético-ambiental, caracterizadas por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, que afecta la capacidad del organismo para convertir la glucosa de la dieta en energía, cuya expresión bioquímica más conocida es la hiperglucemia. En esta condición crónica se encuentran afectados, además del metabolismo de los hidratos de carbono, el de los lípidos y las proteínas. La severidad de esta enfermedad se debe a que durante su evolución ocasiona complicaciones sistémicas, de las cuales la más específica es la microangiopatía (en vasos de la retina, el riñón, etc.) y produce además lesiones sobre grandes vasos (macroangiopatía diabética) que determinan complicaciones cardiovasculares y neurológicas fundamentalmente.

Clasificación de la diabetes mellitus

Un comité de expertos de la Asociación Norteamericana de diabetes y de la OMS recomienda clasificar la diabetes en 4 subtipos clínicos principales de acuerdo con su patogenia:

1. Diabetes mellitus tipo 1: también referida como diabetes mellitus insulinodependiente y representa 10 % de todos los casos de diabetes mellitus. Enfermedad heterogénea de origen multifactorial genético-ambiental, asociada a ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA). En la mayoría de los pacientes, un factor ambiental puede inducir

un proceso lentamente progresivo de destrucción autoinmune de las células β pancreática, en personas con susceptibilidad genética, que conduce a una deficiencia absoluta de insulina. El comienzo y progresión de la diabetes mellitus tipo 1 es variable. Su inicio clínico tiene mayor incidencia en la adolescencia, aunque también se observa en la edad media de la vida. Suele iniciarse de forma brusca, con cetoacidosis, en niños y adolescentes. Otros presentan moderada hiperglucemia basal que puede evolucionar rápidamente a hiperglucemia severa y/o cetoacidosis en presencia de infección o estrés. En estos pacientes el peso es normal o por debajo de lo normal, pero la presencia de obesidad no excluye el diagnóstico.

2. Diabetes mellitus tipo 2: también referida como diabetes mellitus no insulinodependiente y representa 90 % de todos los casos de diabetes, que puede tener su origen en un defecto de la secreción de la hormona, o en la resistencia periférica a la insulina, con deficiencia relativa de esta. Comienza generalmente en la vida adulta y entre sus factores de riesgo se encuentran antecedentes familiares de diabetes y la obesidad. El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, el peso y la falta de actividad física. Es más frecuente en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional y en individuos con HTA o dislipemia. Algunos pacientes pueden ser controlados con dieta solamente, o requieren de fármacos antidiabéticos orales, o de insulina, para alcanzar un control adecuado de la glucemia.
3. Otros tipos específicos de diabetes mellitus: asociada con enfermedades pancreáticas (neoplasias, traumas, pancreatitis, fibrosis quística y hemocromatosis); defectos genéticos de la función de la célula β; defectos genéticos en la acción de la insulina: a nivel de receptor; anticuerpos contra el receptor (lupus eritematoso); endocrinopatías (acromegalia, feocromocitoma, Cushing e hipertiroidismo); inducida por fármacos (tiazidas, furosemida, glucocorticoides, contraceptivos hormonales, fenotiacinas, salicilatos, indometacina, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas betaadrenérgicos, ácido nicotínico, IFN α); infecciones (rubéola congénita, citomegalovirus); otros síndromes genéticos asociados a veces con diabetes (síndromes de Down, de Klinefelter, de Turner, corea de Huntington y porfiria).
4. Diabetes mellitus gestacional: es la enfermedad que se define como la intolerancia a los hidratos de carbono que se desarrolla, o es identificada por vez primera durante el embarazo. Ocurre entre 2 y 5 % de todos los embarazos, y en el posparto pueden volver a la normalidad. Su diagnóstico es de gran valor pronóstico tanto para la gestación (alto riesgo maternofetal) como para la madre, en quien se aumenta el riesgo de desarrollar una diabetes mellitus tipo 2 e HTA.

Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus

Se puede diagnosticar por 3 métodos diferentes y es necesaria la confirmación en los días subsiguientes por cualquiera de los mismos (Tabla 16.1):

1. Glucemia basal alterada (en ayunas) en plasma venoso igual o superior a 126 mg/ dL (7,0 mmol/L). Sin ingesta calórica en al menos las 8 h previas a la determinación (cifra normal de la glucemia basal 110 mg/dL).
2. Glucemia al azar (en cualquier momento del día independientemente a la ingesta calórica) en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L), en presencia de síndrome diabético caracterizado por poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida inexplicable de peso.
3. Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 h, durante la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, tras sobrecarga oral de 75 g de esta.

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico de diabetes mellitus se realiza basándose únicamente en los valores de glucemia basal y se reserva la prueba de tolerancia a la glucosa para casos donde existan dudas diagnósticas.

Tabla 16.1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

Indicadores	Valores
Glucemia basal alterada (en ayunas)	> 126 mg/ dL (7,0 mmol/L)
Glucemia al azar	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en presencia de síndrome diabético caracterizado por poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida inexplicable de peso
Glucemia en plasma venoso	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 h

Cuando el valor de glucemia de un paciente se encuentra alterado, pero no alcanza las cifras diagnósticas de diabetes, este se clasifica en: glucemia basal alterada (GBA): paciente con valores de glucemia basal entre 110 y 125 mg/dL; intolerancia a la glucosa (ITG): pacientes con valores a las 2 h del TOG (prueba de tolerancia oral a la glucosa) entre 140 y 199 mg/dL. En casos de GBA y TOG alteradas, existe un elevado riesgo para estos pacientes de complicaciones cardiovasculares y de desarrollo de la enfermedad. En ellos también debe ser aconsejable cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicios y control del peso).

La determinación de cifras de hemoglobina glucosilada (HbA 1c) es útil como indicador del control crónico de la glucemia y se recomienda como un método de seguimiento de la evolución de la enfermedad. El riesgo de sufrir complicaciones macrovasculares y microvasculares en el paciente diabético, se reduce cuando la HbA 1c alcanza un valor < 7,0 %. Para lograr este valor de HbA1c, los pacientes diabéticos tipo 2 deben mantener una glucemia plasmática en ayunas o preprandial entre 4,0 y 7,0 mmol/L, y una glucemia posprandial a las 2 h entre 5,0 y 10,0 mmol/L.

Tratamiento de la diabetes mellitus

La conducta terapéutica del paciente diabético plantea un *gran reto* a la asistencia sanitaria. Varios estudios clínicos han demostrado la importancia del control de la glucemia en el pronóstico de esta enfermedad. La publicación del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), en 1993, considerado como uno de los estudios más extensos y costosos, que incluyó a más de 1 000 pacientes diabéticos tipo 1, demostró que el control intensivo de la cantidad de glucosa previene el inicio y retrasa la progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes tipo 1 (retinopatía, nefropatía y neuropatía). A partir de las conclusiones del DCCT se fijó el estándar de atención para este tipo de diabético en todo el mundo. De igual forma, pero en pacientes diabéticos tipo 2, los resultados del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), publicado en 1998, demostró la importancia del control glucémico estricto en prevenir las complicaciones microvasculares en estos pacientes, sin modificar el riesgo de las macrovasculares (Tabla 16.2).

Ambos estudios reafirman que el principal factor beneficioso en el tratamiento a largo plazo del paciente diabético es lograr el control de la glucemia, por lo que se requiere de un programa de acción, donde sin duda alguna, se deben combinar estrategias terapéuticas de tipo farmacológica y no farmacológica.

Tabla 16.2. Riesgo de desarrollo o progreso de complicaciones microvasculares con el tratamiento convencional comparado con el tratamiento intensivo

	Revisión sistemática	DCCT	Kumamoto	UKPDS
Estudios	16 ECC	ECC	ECC	ECC
Participantes	----	1 441	110	3 687
Tipo de diabetes	tipo 1	tipo 1	tipo 2	tipo 2
Seguimiento	8-60 meses	6,5 años	6 años	10 años
Cambios en la HbA1c	1,4 %	2,0 %	2,0 %	0,9 %
Progresión de retinopatía				
Odds ratio (IC 95 %)	0,49 (0,28-0,85)	0,39 (0,28-0,55)	0,25 (0,09-0,65)	0,66 (0,48-0,92)
Número necesario a tratar (IC 95 %)	---	5 (4-7)	---	---
Desarrollo de retinopatía				
Odds ratio (IC 95 %)	---	0,22 (0,14-0,36)	---	---
NNT (IC 95 %)	---	6 (5-7)	---	---
Desarrollo o progresión de nefropatía				
Odds ratio (IC 95 %)	0,34 (0,20-0,58)	0,50 (0,39-0,63)	0,26 (0,09 - 0,76)	0,54 (0,25-1,18)
Número necesario a tratar (IC 95 %)	----	7 (6-11)	5 (4-19)	---
Desarrollo o progresión de neuropatía				
Odds ratio (IC 95 %)	---	0,36 (0,24- 0,54)	---	0,42 (0,23-0,78)
Número necesario a tratar (IC 95 %)	---	13 (11-18)	---	5 (3-16)

≥* Todos los participantes en los estudios tenían valores de glucemia basal > 6,0 mmol/L en 2 ocasiones: 93 % valores de glucemia basal ≥7,0 mmol/L (criterio de la Asociación Americana de Diabetes) y 86 % valores de glucemia basal ≥7,8 mmol/L (criterio de la OMS).
Fuente: *Clinical Evidence* 2000; 4: 462.

Para llegar al éxito en el tratamiento del paciente diabético es necesario insistir en el enfoque integral de grupo, de las diferentes especialidades, que deben conducir el seguimiento de estos casos. Se trata de una enfermedad crónica que debe ser atendida principalmente en la comunidad por el médico general integral, enfermeros, nutriólogos, educadores, psicólogos o trabajadores sociales. Este equipo requiere de una buena interacción entre todos sus integrantes y se debe identificar con claridad las responsabilidades de cada uno de sus miembros en la atención del paciente y sus familiares. En determinados casos puede ser necesaria la participación del endocrinólogo, quien analizará de conjunto con el equipo, cualquier valoración posterior del paciente. Se debe recordar que el enfermo es una persona que vive en su comunidad y se desplaza de acuerdo con sus necesidades, en todos los niveles del sistema nacional de salud, por lo que resulta muy conveniente para el control de esta enfermedad, que exista una adecuada coordinación entre las acciones de los niveles de atención primario, secundario y terciario.

Los objetivos del tratamiento son: mantener al paciente normoglucémico; reducir el desarrollo de complicaciones sistémicas (agudas y crónicas); lograr la integración del paciente a las actividades familiares, sociales, educacionales y laborales; alcanzar una adecuada educación diabetológica en el paciente y sus familiares, y minimizar los efectos del tratamiento farmacológico.

Tratamiento no farmacológico

La dieta, el ejercicio y la educación diabetológica son los componentes esenciales de esta estrategia. Es conveniente que estos programas sean decididos de conjunto con el paciente, para lograr su cumplimiento y que no sean vistos por este como unas metas inalcanzables que le impiden tener una vida flexible.

Recomendaciones nutricionales. La dieta constituye el pilar fundamental en la atención del paciente diabético y, en muchas ocasiones, puede ser la única intervención. El objetivo de la dieta, en la diabetes mellitus tipo 1, es evitar las variaciones bruscas de la glucemia y en la diabetes mellitus tipo 2, puede llegar a conseguir el control de la glucemia por sí sola. Para establecer recomendaciones nutricionales se debe tener en cuenta el tipo de diabetes, el estado nutricional, su requerimiento calórico individual, los objetivos del tratamiento y la presencia de complicaciones de la enfermedad. Es importante insistir en que no se requiere de un alimento especial para diabéticos. Si se consume una dieta equilibrada, tampoco se requerirán suplementos vitamínicos adicionales. La ingestión calórica debe estar en correspondencia con la actividad física del paciente para que este pueda alcanzar y mantener su peso ideal. En diabéticos obesos se debe orientar una dieta de restricción calórica (restricción diaria a 500 kcal puede promover la pérdida de 1 kg de peso cada 2 semanas) y en los casos que se encuentren bajo peso, deberá ser hipercalórica, hasta conseguir el peso ideal.

El tratamiento dietético está dirigido a:

1. Establecer una ingesta nutricional adecuada para lograr o mantener un peso deseado.
2. Prevenir variaciones bruscas y/o alcanzar control de la glucemia.
3. Reducir el riesgo de complicaciones.

Para calcular el aporte energético de la dieta hay que considerar los requerimientos del paciente, y para ello existe un método que tiene en cuenta el metabolismo basal del sujeto. El cálculo debe realizarse de acuerdo con la tasa metabólica basal (TMB) y el gasto energético diario a partir del peso corporal en kilogramos y la actividad física de cada paciente (Tabla 16.3). El peso deseable (P) se obtiene a partir de la ecuación de peso ideal.

Tabla 16.3. Cálculo de requerimientos energéticos

Edad (años)	Tasa metabólica basal	Actividad física	Gasto energético en 24 h (kcal/g)
Hombres			
18-30	15,3 (P) + 679	Sedentaria	TMB x 1,30
30-60	11,6 (P) + 879	Ligera	TMB x 1,55
> 60	13,5 (P) + 487	Moderada	TMB x 1,78
		Intensa	TMB x 2,10
Mujeres			
18-30	14,7 (P) + 496	Sedentaria	TMB x 1,30
30-60	8,7 (P) + 829	Ligera	TMB x 1,56
> 60	10,5 (P) + 596	Moderada	TMB x 1,64
		Intensa	TMB x 1,62

La composición de la dieta es un aspecto importante que deberá ser orientado de acuerdo con los objetivos individuales del tratamiento (Tabla 16.4). Se sugiere que una persona muy activa debe consumir un promedio de 40 kcal/kg/día (hombre 36; mujer 34), distribuidas de la forma siguiente : proteínas entre 10 y 20 % (0,8 g/kg/día); grasas de 20 a 30 % (saturadas 1/3 del total) e hidratos de carbono de 50 a 60 %. Se debe recordar que 1 g de proteínas y de hidratos de carbono producen 4 calorías, y 1 g de grasas produce 9 calorías.

Tabla 16.4. Composición de la dieta para pacientes con diabetes mellitus

Dieta	Fuentes principales
Hidratos de carbono 50-60 %	Vegetales, viandas, cereales y leguminosas
Proteínas 10-20 %	Pescado, pollo y derivados de la leche
Grasas 20-30 %	Ácidos grasos polinsaturados 6-7 %, Monoinsaturados 13-15 %, Grasas saturadas < 10 %

Se recomienda que el total de calorías consumidas a lo largo del día se repartan en 5 o 6 comidas (comidas más pequeñas pero con mayor frecuencia). En el diabético tipo 1, que requiera un aporte energético suficiente para alcanzar un peso corporal deseable, es importante el cumplimiento del horario, la regularidad y la composición de las comidas. Se puede proponer una distribución de energía total (en %) de la forma siguiente: desayuno, merienda, almuerzo, merienda, comida y cena en 20, 10, 30, 10, 25 y 5 % respectivamente. En pacientes obesos con diabetes tipo 2 que requieran de tratamiento farmacológico, se les recomienda una dieta baja en energía, pero también es importante mantener constante el número de comidas, de forma similar al diabético tipo 1. En los pacientes diabéticos tipo 2 obesos, que se controlan con dieta solamente, se le recomiendan 5 comidas al día, excluyendo la cena, y no se considera tan importante mantener el horario de las comidas (desayuno, merienda, almuerzo, merienda y comida en 20, 15, 30, 10 y 25 % respectivamente). El paciente debe familiarizarse con el tamaño de las raciones y además conocer la manera de realizar cambios nutricionales apropiados de acuerdo con un horario inusual de trabajo, viajes a diferentes zonas horarias, o preferencias de alimentos étnicos, etc. Una dieta alta en fibra mejora el control de la glucemia. Diversos estudios han sugerido que el aumento de la ingestión de fibra dietética soluble puede producir disminución de la glucemia y glucosuria, junto con la reducción de las necesidades de insulina. Dentro de las fuentes de fibra soluble están las frutas, las leguminosas, la avena, las judías, las lentejas y los vegetales. Se recomienda consumir de 35 a 40 g de fibra soluble.

En la embarazada diabética, el nivel energético de la dieta se basa en el número de calorías para mantener el peso de la mujer previo al embarazo. Se le adiciona desde el inicio y durante toda la gestación, a las embarazadas con actividad normal, 285 kcal, y con actividad reducida 200 kcal. El ritmo de aumento de peso debe controlarse durante todo el embarazo y este debe ser semejante al de las embarazadas no diabéticas.

Ejercicio físico. En la diabetes mellitus tipo 1 el ejercicio debe ser visto como un elemento que contribuye a modular las acciones de la dieta y la insulina. En el paciente insulinizado, el ejercicio facilita la absorción de la insulina y potencia la utilización de glucosa por el músculo. Tradicionalmente, en la diabetes mellitus tipo 2, la dieta junto con el ejercicio, han sido la primera línea de tratamiento.

El ejercicio ha demostrado reducir la resistencia a la acción de la insulina. En el músculo, aumenta la captación de glucosa, debido a un incremento en el número de los transportadores GLUT-4 y además aumenta la utilización de la glucosa tanto por la vía oxidativa (glucólisis mediada por la insulina), como por la no oxidativa (síntesis de glucógeno). También se ha demostrado que mejora la captación y oxidación de ácidos grasos no esterificados e incrementa la actividad de lipasa de lipoproteínas.

Junto con la restricción calórica, el ejercicio también facilita la pérdida de peso. Se deberá sugerir la realización de los ejercicios de forma programada, en cuanto a duración e intensidad, ejecutándose todos los días con igual intensidad y a la misma hora. Se recomienda comenzar con ejercicios moderados como caminar, ejercicios aeróbicos, o pedalear en bicicleta estática y posteriormente incrementar su intensidad.

Antes de iniciar la ejercitación el paciente debe tener conocimiento previo de su control metabólico (glucemia). Por ejemplo, si la glucemia es < 100 mg/dL antes de iniciar los ejercicios, se sugiere ingerir alimentos antes de comenzar la práctica; si la glucemia se encuentra entre 100 y 250 mg/dL puede realizar ejercicios; si alcanza cifras >250 mg/dL, sin cetonuria, podrá realizar el ejercicio, y si por el contrario hay cetonuria, se debe diferir el ejercicio hasta que esta desaparezca.

Si no hay determinación de glucemia y el control metabólico habitual es bueno, se sugiere que ingiera alimentos, o que disminuya la dosis de insulina antes de realizar el ejercicio.

Educación diabetológica. El equipo de atención al paciente y sus familiares serán los responsables de estructurar el programa educacional individualizado, en función del tipo de diabetes y la presencia de complicaciones. Dar a conocer al paciente los fundamentos de la enfermedad y contribuir a mejorar su capacitación para la vida familiar, social, educacional y laboral, se considera una medida de gran impacto para disminuir las complicaciones de la enfermedad. Entre los temas a tratar en este programa se incluyen: aspectos fisiopatológicos y complicaciones de la enfermedad, fundamentos de la dieta y el ejercicio, objetivos del tratamiento con medicamentos (insulinas y técnicas de inyección; medicamentos orales), autocontrol de la enfermedad, cuidado de los pies, cambios de horario (viajes), aspectos sociales y laborales.

Autocontrol del paciente diabético. De forma habitual, el único autocontrol del diabético se realizaba mediante la determinación de glucosa y cuerpos cetónicos en orina, por métodos reactivos (benedict, imbert y tiras reactivas) y teniendo en cuenta, que el umbral de excreción renal de la glucosa es muy variable, resultan de utilidad limitada. Con la introducción del método de determinación de glucemia capilar es posible alcanzar un autocontrol exhaustivo por parte del paciente, quedando limitada la determinación de glucosuria a los pacientes que no pueden medir su glucemia capilar. La frecuencia en las mediciones de la glucemia capilar estará dada por el tipo de diabetes mellitus y por las características clínicas de cada caso. La determinación de la cetonuria continua teniendo utilidad en situaciones de enfermedades agudas como cetoacidosis, estrés, niveles mantenidos de glucemia >300 mg/dL, o embarazo. Es importante insistir en la responsabilidad que adquiere el paciente en el autocontrol de su enfermedad y la autonomía respecto al cumplimiento del tratamiento.

Tratamiento farmacológico

Para el tratamiento de la diabetes mellitus se dispone de insulina en sus diferentes presentaciones y de los hipoglucemiantes orales. De estos últimos en el mercado farmacéutico cubano se encuentran comercializados las sulfonilureas y las biguanidas, que son los grupos farmacológicos con mayor experiencia de uso. Otros fármacos como los inhibidores de las alfa-glucosidasas, las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) y las tiazolidinedionas no se hayan aún en este cuadro básico de medicamentos.

Diabetes mellitus tipo 1

En estos pacientes hay una carencia absoluta de insulina y por esto su administración resulta imprescindible, a diferencia de los diabéticos tipo 2, donde la farmacoterapia es variable y dependen de las características clínicas de la enfermedad. En otros tipos de diabetes como las secundarias y la gestacional, se suele requerir también insulina para alcanzar un control adecuado de la glucemia, que es el principal objetivo terapéutico.

Insulina

La demostración de los efectos beneficiosos de extractos pancreáticos en animales diabéticos, realizado por Banting y Best en 1921 (Premio Nobel en Medicina o Fisiología a Banting y Mcleod en 1923) estableció el inicio de la estrategia farmacológica en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Síntesis, almacenaje, secreción y eliminación de la insulina. A nivel de los islotes de Langerhans se encuentran 4 tipos de células, cada una de las cuales sintetiza y secreta una hormona polipéptida diferente. La célula ß representa entre 60 y 80 % de los islotes pancreáticos y sintetizan insulina a partir de un precursor de cadena única llamado preproinsulina, la que se desdobla con rapidez, por medio de un proceso de translocación en la membrana del retículo endoplásmico rugoso que origina la formación de proinsulina (Fig. 16.1).

La conversión de proinsulina en insulina humana tiene lugar en el aparato de Golgi, mediante la proteólisis de 4 aminoácidos básicos y el péptido C (conector). La molécula de insulina resultante de este proceso está compuesta por 51 aminoácidos distribuidos en 2 cadenas polipeptídicas, A (ácidos) y B (básicos), unidas por puentes disulfuros, con un peso molecular de 5 800 dalton.

La insulina puede existir en forma de monómeros, que tienden a unirse y formar dímeros. En presencia de iones de zinc, 3 dímeros de insulina se asocian para formar agregados hexaméricos (Fig. 16.2). En las preparaciones muy concentradas que se emplean en terapéutica la insulina es hexamérica.

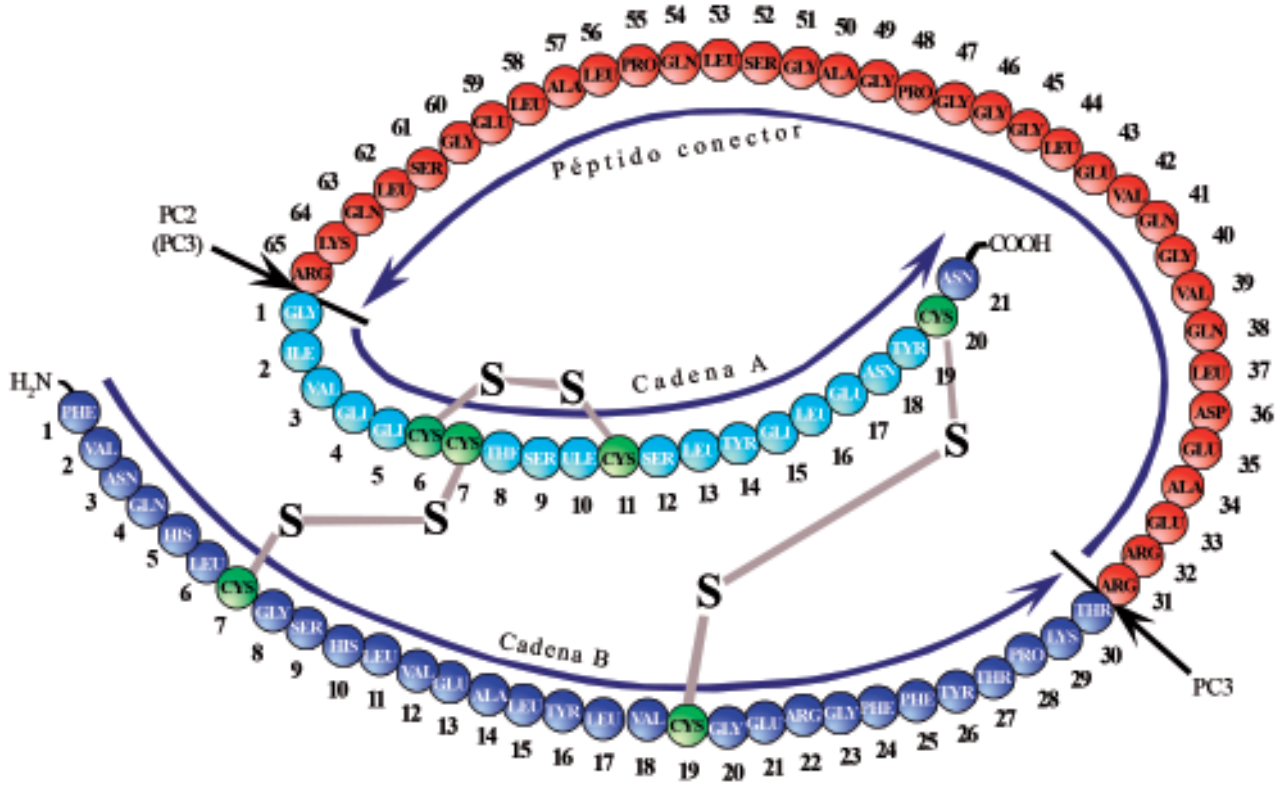


Fig. 16.1. Proinsulina humana y su conversión en insulina.

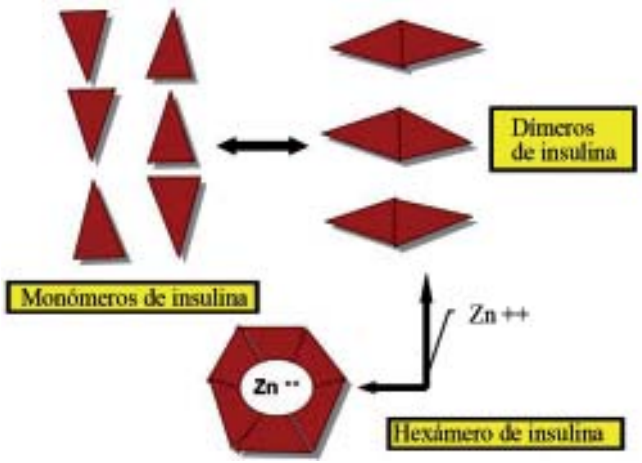


Fig. 16.2. Representación de la autoasociación de la insulina en solución.

En el hombre, el principal estímulo para la secreción de insulina es la glucosa, sobre todo cuando se administra por v.o. La secreción de esta hormona es un proceso controlado por diversos estímulos (gastrina, secretina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo y enteroglucagón) que permiten mantener concentraciones estables de glucosa en sangre, tanto en condiciones basales como posterior a la ingestión de alimentos. La insulina circula en la sangre en forma de monómero libre y su volumen de distribución es aproximadamente igual al volumen de líquido extracelular. En condiciones basales, el páncreas normal secreta 1U de insulina por hora (40 µg), alcanzando una concentración en sangre periférica de 50 a 100 µU/ mL (0,5 ng/ mL) o unos 0,1nM. Después de la ingestión de alimentos se produce un rápido aumento de la concentración de insulina en sangre. La vida media de la insulina en el plasma es de 5 a 6 min en sujetos no diabéticos y en diabéticos no complicados. La insulina se inactiva principalmente en el hígado, riñones y músculos. Los tejidos periféricos como la grasa también inactivan a la hormona, pero es un mecanismo de menor importancia.

Origen de la insulina. Hasta hace pocos años toda la insulina disponible para la terapéutica era obtenida de páncreas bovino o porcino. Las diferencias entre las insulinas de las distintas especies se producen fundamentalmente en los aminoácidos A-8, A-9, A-10 y en el carboxiterminal de la cadena B (Tabla 16.5).

Tabla 16.5. Diferencias en las secuencias de aminoácidos de las distintas insulinas de mamífero

	Cadena A		Cadena B	
Aminoácido	**8**	**9**	**10**	**30**
Buey	Alanina	Serina	Valina	Alanina
Cerdo	Treonina	Serina	Isoleucina	Alanina
Oveja	Alanina	Glicina	Valina	Alanina
Humana	Treonina	Serina	Isoleucina	Treonina

Insulina humana. Se disponen de dos métodos de obtención para la insulina humana: conversión enzimática de insulina porcina y por biosíntesis. El primero consiste en una transpeptidación reemplazando el aminoácido B-30, seguido de un proceso de filtración y cromatografia. La biosíntesis utiliza un microorganismo de características fermentativas conocidas, la bacteria *Escherichia coli*, al que se le introduce una secuencia determinada de ADN por medio de un plásmido. Este organismo con el ADN recombinante es cultivado, sintetiza la proteína deseada y tras un proceso de lisis bacteriana, purificación y conversión química, se obtiene la proteína biosintética. La insulina que se obtiene posee la misma estructura que la insulina de origen natural. Las ventajas de la insulina humana con respecto a la de origen animal son su mayor pureza, menor antigenicidad y producción ilimitada.

Clasificación de las insulinas. En Cuba se dispone de insulinas cuya concentración es de 40 y 100 U/mL (denominadas U-40 y U-100; 1 U equivale a 36 µg de insulina). De acuerdo con su duración de acción pueden clasificarse en 3 grupos: insulina rápida o regular, intermedia y lenta (Tabla 16.6). Por las posibles consecuencias clínicas, es oportuno considerar el origen de las insulinas, ya que la insulina humana tiene un inicio de acción y un máximo mucho más rápidos en comparación con las insulinas animales. La insulina regular, de acción corta, se considera apropiada para uso a la hora de las comidas (30 min antes de la ingestión de alimentos). Puede ser administrada por vías s.c., i.v. o i.m. Las moléculas de insulina en solución tienden a autoagregarse formando dímeros que retrasan su difusión a la circulación sistémica tras su administración subcutánea. Hace pocos años ha surgido un análogo de la insulina de acción rápida, denominado lispro, sintetizada por inversión del orden de dos aminoácidos de la cadena B (prolina-28 y lisina-29). Este cambio en la estructura evita la dimerización, por lo que se produce un comienzo de acción casi inmediato (acción ultracorta), un máximo entre los 30 y 60 min y una duración de acción de 4 a 5 h. Se recomienda su uso inmediatamente antes de las comidas.

En regímenes de insulina en que se utiliza la NPH en combinación con insulina regular o lispro antes de la cena, hay mayor riesgo de hipoglucemia nocturna e hiperglucemia en ayunas. Las mayores concentraciones de glucosa detectadas temprano en la mañana son de origen multifactorial, causadas por disipación de la insulina inyectada la noche anterior y por el fenómeno del amanecer, situación en que se observan mayor resistencia a la insulina y requerimientos de esta hormona después de las 5:00 a.m. El fenómeno del amanecer parece deberse a aumentos nocturnos de la hormona de crecimiento y limita la capacidad de conservar euglucemia nocturna, aunque la magnitud de su importancia aún se encuentra en debate. La hiperglucemia en ayunas puede mejorarse con la administración de NPH a la hora de acostarse en lugar de hacerlo con la

Tabla 16.6. Propiedades de las preparaciones de insulina

Tipo de insulina (origen)	Concentración (unidades/mL)	Inicio	Máxima	Duración
Rápida (cristalina)				
Actrapid (humana)*	100	0,5-1	2-4	6-8
Humulina regular				
Lispro (análogo de insulina humana recombinante)		Posterior a la administración	30-60 min	4-5
Intermedia				
NPH isofánica (porcina)	100	1- 2	6-12	18-24
Lenta (humana)		1 ½	4-12	24
Insulatard NPH (humana)*				
Acción prolongada				
Ultralenta (bovina y porcina)	100	4	10-30	
Protamina zinc (porcina)		4-6	14-20	
Ultralenta humana		4-6	8-20	

* Presentaciones farmacéuticas incluidas en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba, 2008.

cena. Para personas que ingieren su tercer alimento más adelante en la noche, la administración de NPH con insulina regular o lispro a la hora de las comidas sería más seguro y eficaz. Al parecer la insulina humana lenta tiene un modelo farmacocinético más prolongado que la insulina NPH. Aunque en ocasiones en la práctica clínica, es preferida por algunos médicos la insulina lenta sobre la NPH; es necesario considerar que ambas contienen un exceso de zinc. Cuando la insulina regular se mezcla con cualquiera de estas insulinas, hay unión con el zinc, lo que da lugar a precipitación de la insulina regular fuera de la solución. Esto se asocia a un embotamiento del efecto de la insulina regular, cuando la mezcla de esta y la lenta permanecen en la jeringa por más de pocos minutos. También se recomienda que la insulina lispro se inyecte en los primeros 5 min después de realizar la mezcla con insulina ultralenta.

La insulina ultralenta tiene un máximo más amplio, que oscila de 8 a 10 h, puede alcanzar de 12 a 16 h y la duración del efecto varía desde 20 a 24 h. La pauta terapéutica más recomendada para el uso de este tipo de insulina es en un esquema de 2 veces al día, o de 1 dosis diaria al acostarse. La hipoglucemia nocturna es el principal problema asociado con la administración de la insulina ultralenta antes de la cena.

Acciones farmacológicas. Casi todas las formas de diabetes se relacionan con una reducción de la concentración de insulina en la circulación periférica (deficiencia de insulina), y una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la hormona (resistencia a la insulina). Estas alteraciones conducen a variaciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. La insulina estimula el almacenaje de la glucosa a nivel hepático en forma de glucógeno y en el tejido adiposo como triglicéridos. En el músculo estimula, el almacenamiento de aminoácidos como proteínas y la obtención de energía a partir de glucosa. Los efectos hipoglucemiantes de la insulina se deben a su capacidad para inhibir la producción de glucosa por el hígado (disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis) y a la estimulación de la captación de glucosa y su metabolismo por el músculo y el tejido adiposo (Tabla 16.7).

Mecanismo de acción. Para iniciar su acción, la insulina debe unirse a un receptor específico que se encuentra localizado en la superficie celular de los tejidos blancos. El receptor de insulina y de otros factores del crecimiento son tirosinproteincinasas activadas por ligando. Este receptor es un complejo glucoproteico compuesto por 2 subunidades α (extracelular) y 2 subunidades ß (transmembrana), que se encuentran unidas por enlaces disulfuro. Las subunidades alfa son los sitios de enlace de la insulina al receptor y las subunidades ß poseen actividad tirosinproteincinasa. El complejo insulina-receptor sufre un proceso de internalización hacia los diferentes tipos de células. Esto da lugar a un conjunto de interacciones fisiológicas, bioquímicas y moleculares, cuya traducción clínica son los efectos de la hormona (Fig. 16.3). Las concentraciones de insulina que determinan efectos máximos ocupan menos de 10 % de los sitios receptores de la hormona. La insulina internalizada es degradada en los lisosomas, y los receptores son reciclados hacia la membrana plasmática. Las acciones metabólicas inmediatas están mediadas por una alteración en el pa-

Tabla 16.7. Perfil de efectos de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas

Tipo de metabolismo	Hígado	Tejido adiposo	Músculo
Hidratos de carbono	Inhibe la producción hepática de glucosa Estimula la utilización de glucosa	Estimula la captación de glucosa Estimula la síntesis de glicerol	Estimula la captación de glucosa Estimula la glucólisis y la glucogenogénesis
Grasas	Estimula la lipogénesis Inhibe la lipólisis	Estimula la síntesis de triglicéridos Estimula la síntesis de ácidos grasos Inhibe la lipólisis	
Proteínas	Inhibe el catabolismo proteico		Estimula la captación de aminoácidos Estimula la síntesis proteica

trón de fosforilación de enzimas claves (cinasas y fosfatasas), iniciado por la activación de la tirosincinasa de la subunidad ß del receptor. La cinasa de receptor activado inicia una cascada de fenómenos al efectuarse la fosforilación de una proteína llamada sustrato del receptor de insulina-1 (SRI-1). El SRI-1 contiene 22 residuos de tirosina, como sitios de fosforilación potencial, y funciona como proteína dique para otras proteínas que contienen los denominados dominios de homología Src 2 (SH_2).Una de esas proteínas de dominio SH2 es la fosfoinositida 3-cinasa, que es un heterodímero que consta de una subunidad catalítica de 110 kilodalton y una subunidad reguladora de 85 kilodalton. La fosfoinositida 3-cinasa cataliza la adición de fosfato a fosfoinositidas en la posición 3 del anillo D-mio-inositol, y esos compuestos al parecer participan en la transducción de señales de la insulina. La activación del fosfatidilinositol 3-cinasa, por la interacción de su dominio SH2 con la SRI-1 fosforilada, tiene varios efectos importantes, incluyendo el reclutamiento de los transportadores de glucosa sensibles a la insulina (GLUT-4) desde el aparato de Golgi de la membrana plasmática en el músculo y en las células grasa. A nivel experimental, los ratones que carecen de SRI-1 responden poco a la insulina (insulino-resistentes), pero no llegan a desarrollar la diabetes debido a la robustez de sus células β, que de forma compensatoria incrementan la secreción de insulina. En contraste, los ratones que carecen de SRI-2 no alcanzan esta compensación y sí desarrollan la diabetes, implicándose al SRI-2 como un gen candidato para la diabetes tipo 2 humana.

Las acciones a largo plazo de la insulina conllevan a efectos sobre el ARN y el ADN, mediados al menos en parte por la oncoproteína Ras, una proteína que regula el crecimiento celular y los ciclos de activación del GTP. La insulina desplaza el equilibrio a favor de la

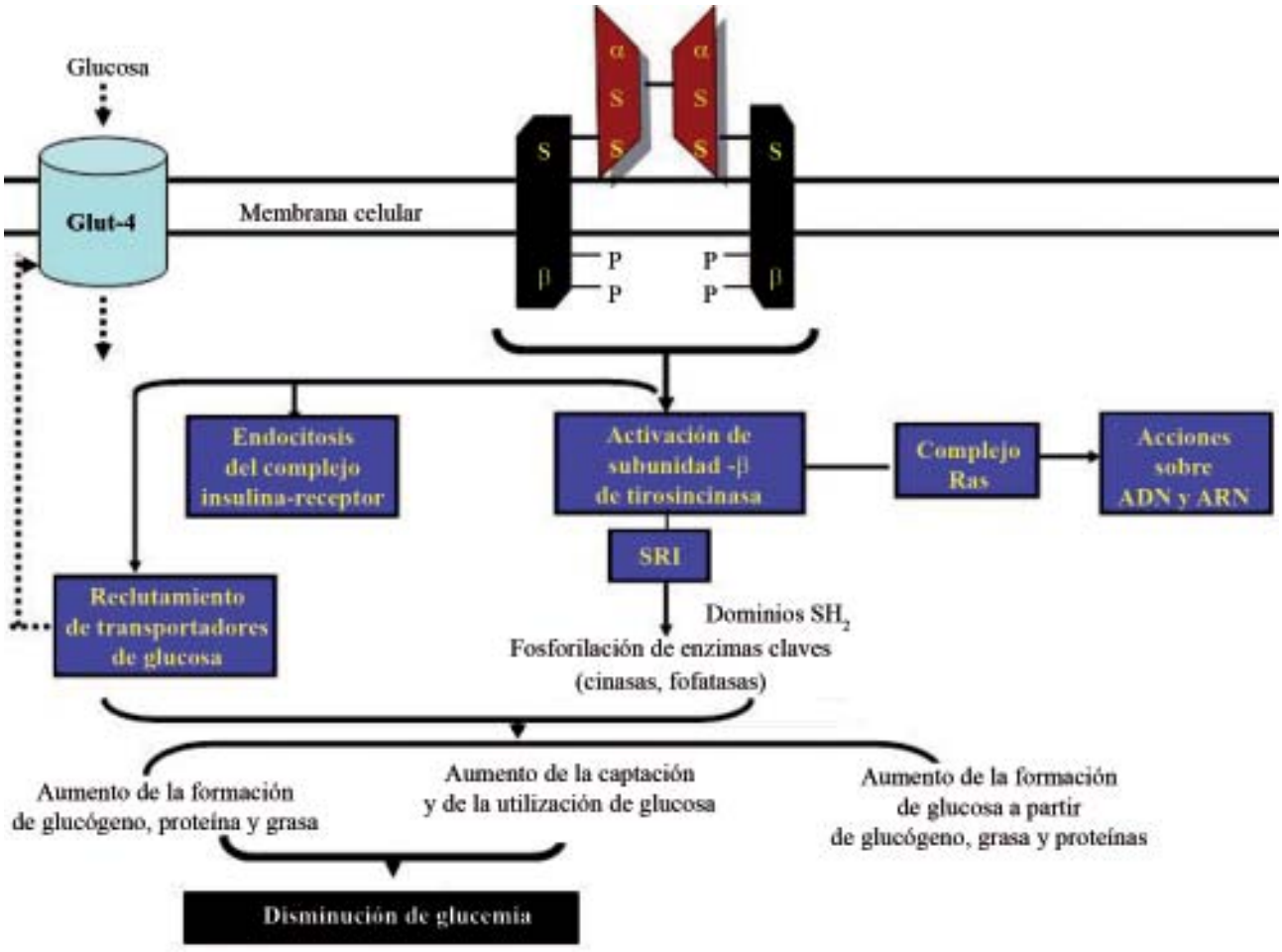


Fig. 16.3. Generalidades de la acción de la insulina. La unión de la insulina a nivel de las subunidades α, estimula la actividad de tirosincinasa de las subunidades ß dando por resultado un conjunto de interacciones fisiológicas, bioquímicas y moleculares.

forma activa y da inicio a la cascada de fosforilación que resulta en una activación de la proteincinasa - mitógeno activada (MAP cinasa), la cual a su vez activa varios factores de transcripción nucleares conduciendo a la expresión de genes que están involucrados en el crecimiento celular y el metabolismo. La regulación de la tasa de mensajeros específicos de transcripción de ARN por la insulina, proporciona un importante medio de modulación de actividad de enzimas. El factor de crecimiento semejante a la insulina puede también enlazarse a los receptores activados de esta.

Farmacocinética. La administración subcutánea es la vía más empleada para la insulina desde su introducción en la terapéutica. Con esta vía de administración hay que tener en cuenta que la variación interindividual en el tiempo requerido para absorber 50 % de la dosis inyectada de la hormona es de alrededor de 25 % y entre pacientes es de hasta 50 %. Es importante considerar los diferentes factores que pueden modificar la biodisponibilidad y la tasa de absorción de la insulina administrada por esta vía, ya que esto puede ocasionar glucemia inestable (hiperglucemia o hipoglucemia) en el diabético tipo 1.

Los factores que pueden modificar la biodisponibilidad y la tasa de absorción de la insulina son:

1. Lugar de inyección: la absorción varía en dependencia del sitio anatómico y en forma decreciente: abdomen>brazo>muslo>glúteos.
2. Tasa de absorción: el aumento del flujo sanguíneo local facilita la absorción, así pues el calor local, el aumento de la temperatura ambiental, el masaje local o el ejercicio vigoroso del área de la inyección, aumentan la tasa de absorción de la insulina.
3. Profundidad de la inyección: la inyección i.m. inadvertida es frecuente y ocasiona una rápida y mayor absorción de insulina.
4. Concentración de insulina: las diferencias entre las insulinas U-40 y U-100 no son valorables excepto en algunos casos en que se administran dosis muy elevadas.
5. Mezclas: la insulina regular conserva la potencia y el perfil de acción en el tiempo cuando se mezcla con insulina NPH, pero cuando se asocia con insulina lenta o ultralenta se hace más lenta su absorción.
6. Origen de la insulina: con la insulina humana se ha comunicado una absorción más rápida y menor duración de acción, tanto con la rápida como con la NPH.
7. Anticuerpos antiinsulina: su presencia puede modificar la cinética de la insulina, retrasando el inicio de su acción y la duración del efecto.

Administración de insulina. La insulina debe ser administrada por el propio paciente. En los pacientes pediátricos la inyección de la hormona dependerá de la edad y de las aptitudes del niño. Como parte de la educación diabetológica, el paciente y sus familiares deben ser instruidos acerca de la técnica de administración del fármaco. Se debe inyectar la insulina describiendo un ángulo de 45º, para evitar la administración ocasional por vía i.m. Se aconseja inyectar la insulina a temperatura ambiente para evitar que provoque dolor. No se deben reutilizar las agujas si se han despuntado. Tradicionalmente, se recomienda realizar una rotación de los sitios de inyección para prevenir la aparición de lipoatrofia o lipohipertrofia, pero se debe recordar que hay sitios donde la absorción es mucho más rápida (abdomen) y por tanto, será el de elección para casos de hiperglucemia, y otros, como el muslo, que debe ser empleado cuando lo que se desea es prolongar el efecto (administración de NPH). Algunos autores recomiendan emplear una adecuada técnica de administración en sitios de inyección específicos, en una misma región anatómica en lugar de realizar las clásicas rotaciones, evitando así cambios impredecibles de la glucemia. Los viales de insulina deben ser conservados en refrigeración, evitando temperaturas superiores a 30 ºC o inferiores a 2 ºC, puesto que la insulina puede flocular, congelarse o precipitar, afectándose su potencia de acción. Las plumas inyectoras representan una novedosa forma de administración s.c. de insulina, teniendo como ventaja el facilitar los programas de inyección múltiple, sin embargo, el hecho de sustituir la inyección convencional por la pluma inyectora no mejora el control de la glucemia.

Programa de insulinización. El páncreas de un sujeto no diabético produce entre 25 y 50 U de insulina al día, sin embargo, en el sujeto diabético, en muchas ocasiones los requerimientos diarios de insulina son mayores. Esto puede deberse a factores locales que afectan la absorción de la hormona, o puede estar dado por factores metabólicos u hormonales que dificulten su acción, o por fijación a anticuerpos antiinsulina circulantes. La elección de un determinado esquema de

insulinización dependerá del control glucémico a alcanzar, la capacidad para cumplir con el programa prescrito, el nivel de educación diabetológica, la reserva endógena de insulina, la edad y la presencia de procesos intercurrentes.

En la diabetes mellitus tipo 1 los pacientes recién diagnosticados tienen menores requerimientos de insulina debido a que continúa la secreción endógena de esa hormona, y esto es importante, sobre todo cuando la enfermedad se presenta en la edad adulta. En las fases iniciales del diagnóstico de la enfermedad, en niños y adultos, los requerimientos de insulina suelen ser de 0,2 a 0,6 U/kg/día, ya que las concentraciones de glucosa no son tan lábiles como cuando cesa por completo la producción endógena de la hormona. En general, las dosis de insulina recomendadas son de 0,5 a 1,0 U/kg/día. Los pacientes obesos y sedentarios necesitarán dosis superiores que los diabéticos que se encuentren en su peso ideal (1-1,5 U/kg/día). En casos de requerir dosis mayores de 1,5 U/kg/día, se debe excluir la presencia de: infecciones, consumo de fármacos hiperglucemiantes, incumplimiento de la dieta, técnica de inyección deficiente, entre otros factores.

En la actualidad, se prefiere establecer un tratamiento intensivo (flexible), con múltiples dosis de insulina, lo cual simula un páncreas normal, que le permita al paciente llevar a cabo una vida más adaptable en cuanto a horarios para la ingestión de alimentos y en la actividad física. El autocontrol exhaustivo de la glucemia es la piedra angular de este tratamiento. Este régimen intensivo necesita del uso de insulina regular antes de cada comida principal (insulina prandial) y emplear insulina de acción intermedia (insulina basal) al acostarse. Como se aprecia en la figura 16.4, esta práctica resulta en una mayor flexibilidad debido a que el momento en que se toma la comida puede variar (porque no hay máximos de insulinas NPH o lenta desde el desayuno), y la dosis de insulina que se administra va a depender del consumo esperado de alimento y del ejercicio planificado.

En resumen, la dosificación de la insulina prandial (regular o lispro) depende de la concentración de glucosa sanguínea al momento de la inyección, del consumo anticipado de carbohidratos y del cambio anticipado de actividad física. La insulina basal (NPH, lenta o ultralenta) depende de la valoración de la glucosa sanguínea después del desayuno. Por ejemplo, si las concentraciones de glucosa sanguíneas antes de la comida se encuentran siempre altas y la glucosa posprandial (a las 2 h) suele conservarse dentro de los límites deseados, esto sugiere que el componente basal de la mañana es muy bajo. Si la glucosa antes de la comida y la posprandial se encuentran altas, puede concluirse que la pauta de insulina prandial es insuficiente, o que quizás ambos componentes necesitan ajustarse a mayores dosis.

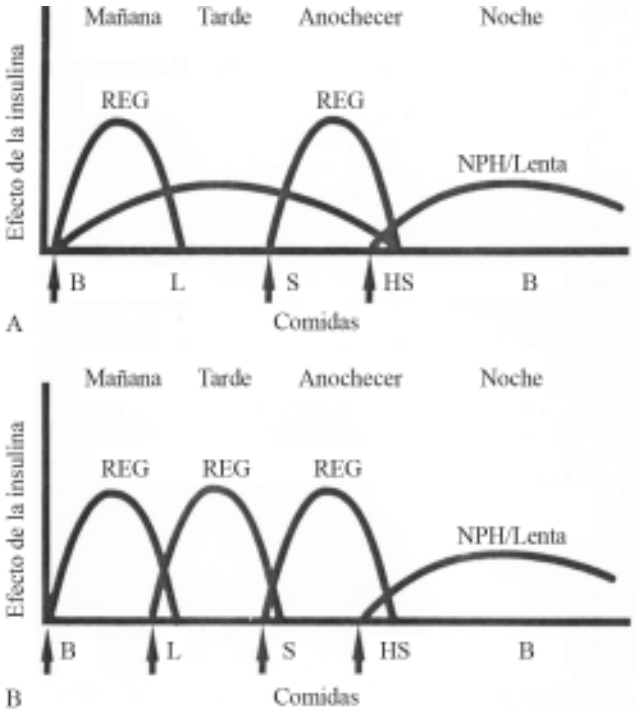


Fig. 16. 4 A y B. Efecto idealizado de la insulina.

Fuente: Hirsch IB. *Tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1*. En: Skyler JS dir. Clínicas Médicas de Norteamérica. Prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. México, D.F.: Mc Graw-Hill Interamericana Editores; 1998. p.661.

Las pautas más recomendadas de insulina son (Tabla 16.8):

1. Rápida más intermedia por la mañana, rápida antes de la comida e intermedia al acostarse.
2. Rápida antes del desayuno, el almuerzo y la comida e intermedia al acostarse.
3. Rápida antes del desayuno y el almuerzo, y rápida e intermedia antes de la comida.
4. Rápida e intermedia antes del desayuno y al acostarse y rápida antes del almuerzo y la comida.

Tabla 16.8. Programas de insulinización en la diabetes mellitus tipo 1

Antes del desayuno	Antes de almuerzo	Antes de comida	Antes de dormir (noche)
Insulina de acción rápida + insulina de acción intermedia (NPH)	-	Insulina de acción rápida	Insulina de acción intermedia (NPH)
Insulina de acción rápida	Insulina de acción rápida	Insulina de acción rápida	Insulina de acción intermedia (NPH)
Insulina de acción rápida	Insulina de acción rápida	Insulina de acción rápida + insulina de acción intermedia (NPH)	-
Insulina de acción rápida + insulina de acción intermedia (NPH)	Insulina de acción rápida	Insulina de acción rápida	Insulina de acción rápida + insulina de acción intermedia (NPH)

En pacientes con horarios o actividades laborales y/o deportivas no regulares se pueden recomendar otras pautas de tratamiento.

Los programas de insulina con 1 y 2 dosis al día se deben reservar para diabéticos tipo 2 que no respondan a dieta y/o hipoglucemiantes orales, o en pacientes de la tercera edad con incapacidad física, o en aquellos casos que presenten requerimientos insulínicos bajos.

El empleo de bombas de infusión de insulina continua es un tratamiento alternativo a las pautas de múltiples inyecciones diarias. Las ventajas que supone el utilizar únicamente insulina rápida y un perfil insulinémico semejantes al de un páncreas normal se contrarresta con los problemas específicos de la bomba como puede ser la interrupción brusca de la infusión (por agotamiento de la batería o de la insulina y por desconexión), mayor número de hipoglucemias, abscesos locales, etc.

Efectos indeseables. La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente a la insulina, y su intensidad dependerá del tipo y de la vía de administración de la hormona. Usualmente se asocia a altas dosis de insulina, a la omisión de alimentos por parte del paciente, o al incremento de la actividad física. En los pacientes bajo tratamiento intensivo, 50 % de los episodios de hipoglucemia grave ocurren durante la noche, hecho al que debe prestarse particular atención. Los síntomas de hipoglucemia aparecen con niveles plasmáticos de glucosa de 60 a 80 mg/dL (3,3 a 3,9 mM). Inicialmente suelen aparecer manifestaciones autonómicas como sudación, hambre, parestesias, palpitaciones, temblores y ansiedad. La confusión, somnolencia, sensación de calor, visión borrosa y la pérdida del conocimiento aparecen cuando la glucemia desciende a valores mucho más bajos. La hipoglucemia grave genera crisis convulsivas y coma. En el tratamiento de la hipoglucemia de leve a moderada intensidad se emplea glucosa por v.o., y en casos graves será necesario acudir al uso de soluciones de glucosa por vía i.v. Efectos asociados al empleo s.c. son las lipodistrofias (atrofia e hipertrofia). La lipoatrofia, descrita como la atrofia de la grasa en el sitio de inyección, aparece con más frecuencia en mujeres jóvenes, y se asocia al empleo de preparaciones menos purificadas de insulina. En contraposición, el aumento de los depósitos de grasa subcutánea denominado lipohipertrofia (por efecto lipógeno de altas concentraciones locales de insulina), se ha relacionado con inyecciones repetidas en una misma región anatómica. Para evitar las áreas hipertróficas se recomienda rotar los sitios de inyección, y administrar la insulina en la periferia de las regiones atróficas para tratar de restablecer el tejido adiposo subcutáneo. La terapia prolongada con insulina puede resultar en un aumento de peso. De forma ocasional pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad local y/o sistémica. Las reacciones locales (reacciones cutáneas mediadas por IgE) caracterizadas por eritema y prurito en el sitio de la inyección, es usual que desaparezcan con el tratamiento continuo. Urticaria, angioedema y más raramente reacción anafiláctica, se han reportado con menor frecuencia. En la evolución de una diabetes no controlada, se han producido cambios en la visión, como pérdida transitoria de la acomodación, por alteraciones de la hidratación del cristalino, secundario al estado de hiperglucemia. Estas alteraciones pueden revertirse al cabo de algunas semanas de iniciado el tratamiento y corregido el desorden metabólico.

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por tres principales alteraciones: resistencia a la insulina, disminución del funcionamiento de las células ß pancreáticas y producción hepática de glucosa elevada, que es la principal causa de hiperglucemia en ayuno en estos casos. En la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la resistencia a la insulina se manifiesta por una reducción de 60 a 80 % de la captación de glucosa por el músculo esquelético. Esa resistencia empeora con la progresión de la enfermedad debido a la mala regulación del metabolismo de los lípidos y los carbohidratos. La deficiencia en la secreción de insulina empeora con la evolución de la enfermedad, aunque se desconoce si esto se debe por completo al efecto de la hiperglucemia sobre las células ß o es condicionado intrínsecamente por el propio proceso fisiopatológico.

Para establecer un régimen terapéutico apropiado es conveniente considerar algunos factores, por ejemplo: se sugiere que en pacientes obesos y con pocos años de evolución de la enfermedad, es más probable que la alteración fundamental sea la insulinorresistencia, y en diabéticos delgados y con mayor evolución, el defecto predominante es el secretor. De forma similar a la diabetes mellitus tipo 1, el objetivo esencial del tratamiento es mantener un control estricto de la glucemia para prevenir o retrasar las complicaciones de la enfermedad. Se requiere de un programa de acción individualizado, dependiendo de la edad de diagnóstico, de la situación clínica del paciente, entre otros factores. Como parte de la estrategia terapéutica de la diabetes mellitus tipo 2 se dispone de los hipoglucemiantes orales, unidos a la dieta y al ejercicio. Si la combinación de modificaciones en el estilo de vida con las dosis máximas toleradas de metformina fracasa en alcanzar un control metabólico sostenido, se debe adicionar otra medicación dentro de los 2 o 3 meses de iniciado el tratamiento, o en el momento en que la HbA1c sea ≥ 7 %. El nivel de la HbA1c determina en parte cuál agente es el próximo a adicionarse, por ejemplo en pacientes con HbA1c >8,5% o con síntomas secundarios a hiperglucemia, el fármaco más efectivo será la insulina (Fig. 16.5).

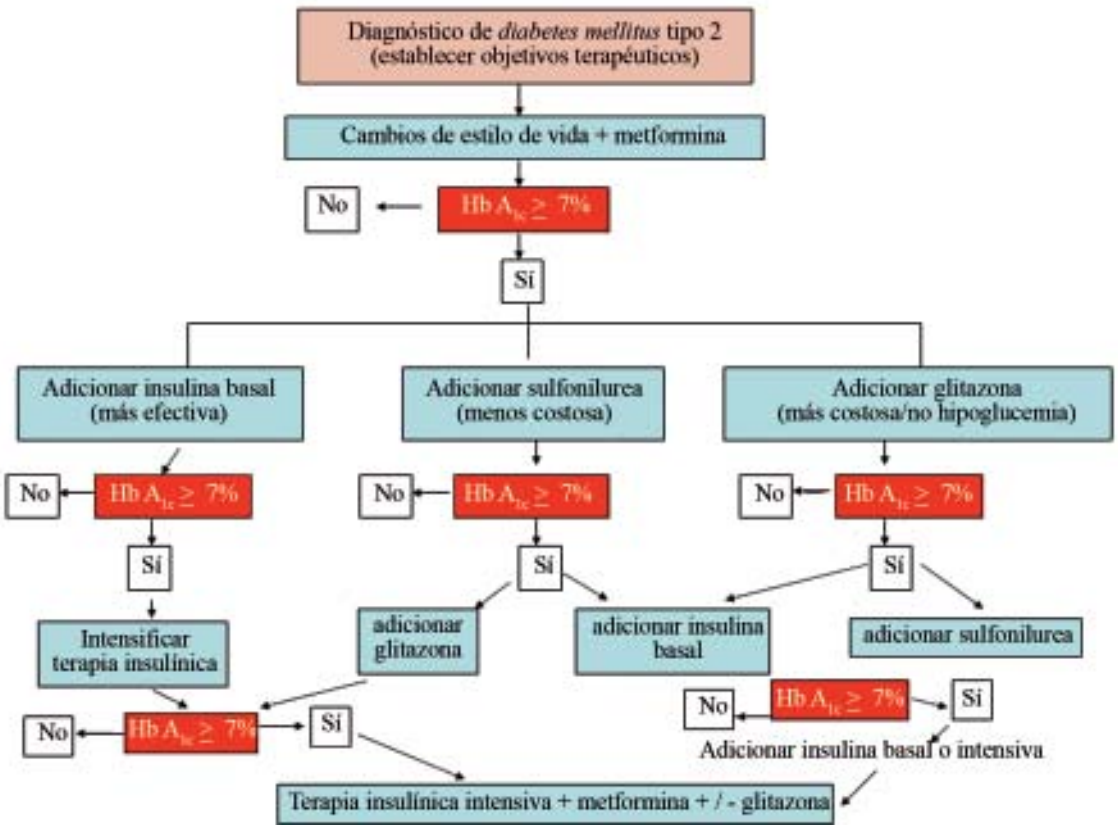


Fig. 16.5. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Fuente: (2006): Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A Consensus statement from the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*; 29(8): 1968.

Hipoglucemiantes orales

Existen 5 grupos de fármacos orales: las sulfonilureas, las biguanidas, los inhibidores de las alfa-glucosidasas, las meglitinidas y las tiazolidinedionas. De acuerdo con su mecanismo de acción las sulfonilureas y las meglitinidas son hipoglucemiantes, mientras que las biguanidas y los inhibidores de las alfa-glucosidasas son antihiperglucemiantes (Tabla 16.9). Todos necesitan para ejercer su acción de la presencia de insulina. La selección de un fármaco hipoglucemiante se fundamenta en su efectividad para reducir la glucemia (nivel de control glicémico alcanzado), en su capacidad para reducir las complicaciones a largo plazo, en el perfil de seguridad, en la tolerabilidad y en el costo. En los pacientes diabéticos tipo 2 (no obesos o sin sobrepeso), las modificaciones en el estilo de vida tales como restricciones dietéticas y el aumento de la actividad física, podrán jugar un papel de soporte importante, pero para lograr el control glucémico deseado, el inicio de la terapia farmacológica será requerido tempranamente. En el listado básico de medicamentos cubanos se encuentran incluidas las sulfonilureas y las biguanidas. Estos grupos farmacológicos tienen una relación beneficio/riesgo aceptables y son los más ampliamente usados en la terapéutica del paciente diabético. Algunos de los otros fármacos son de reciente introducción en el mercado farmacéutico, por lo que deberán ser objeto de una vigilancia especial que demuestre su efectividad y seguridad con su uso a largo plazo en las condiciones de la práctica clínica habitual.

Sulfonilureas

Desde los años 50 del siglo XX se conoce que los compuestos que contienen el grupo sulfonamida tienen actividad hipoglucémica. La primera generación de las sulfonilureas (acetohexamida, clorpropamida, tolazamida y tolbutamida) se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 desde la primera mitad de la década de 1960. Posteriormente se introdujo una nueva generación de estos fármacos (glibenclamida, glipizida y glimepirida). Una de las principales diferencias entre ambas generaciones es el costo, ya que todas se consideran igualmente efectivas en cuanto a la reducción de la HbA 1c. A la segunda generación se le atribuye una menor incidencia de efectos indeseados. Se ha demostrado que estos compuestos disminuyen las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayuno (en 50-70 mg/dL) y la HbA 1c (en 0,8-1,7 %). En general, el mejor control de la glucemia con el tratamiento con sulfonilureas se asocia con una disminución de colesterol total y triglicéridos totales. Aproximadamente, de 20 a 25 % de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan un fracaso primario con el tratamiento con sulfonilureas, es decir, no mejoran el control de la glucemia desde el inicio de la terapia. Estos fracasos primarios pueden deberse a una falta de adherencia a la dieta, o a un deterioro grave en el funcionamiento de las células ß pancreáticas. También está descrito el fracaso secundario al tratamiento (5 a 10 % de casos), debido a una mala selección inicial del paciente para recibir este tipo de fármaco, a falta de adherencia a la dieta, al agotamiento de las células ß, a tratamiento concomitante con fármacos diabetógenos, o a la aparición de enfermedad aguda intercurrente. Se ha demostrado que los pacientes con fracaso secundario tienen una mayor producción hepática de glucosa, mantienen glucemias elevadas durante el día y presentan mayor resistencia a la insulina.

Tabla 16.9. Mecanismo de acción de los hipoglucemiantes orales

Incrementa la liberación de insulina endógena	Sulfonilureas	Tolbutamida* Glibenclamida** Glipizida Glimepirida
	Meglitinidas	Nateglinida Repaglinida
Disminuye la absorción de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal	Inhibidores de las alfaglucosidasas	Acarbosa
Incrementan la sensibilidad a la insulina y disminuyen la producción hepática de glucosa	Biguanidas	Metformina*
	Tiazolidinedionas	Pioglitazona Rosiglitazona

***** Incluidos en *Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba*, 2008.

Mecanismo de acción. Su acción hipoglucemiante requiere de un páncreas funcionante y se debe a sus efectos pancreático y extrapancreático. La liberación de insulina por las células ß pancreáticas es un proceso dependiente de ATP. El efecto pancreático de las sulfonilureas está determinado por la unión a proteínas presentes en el canal de potasio ATP dependiente, lo que ocasiona el cierre de dicho canal. Posteriormente, tiene lugar la despolarización de la membrana con la subsecuente apertura de los canales de calcio y el aumento de la liberación de insulina por las células ß pancreáticas. Además estos fármacos favorecen un incremento de la unión de la insulina a sus receptores, mejoran la sensibilidad a la hormona por los tejidos periféricos y reducen la producción hepática de glucosa (efectos extrapancreáticos).

Farmacocinética. La absorción de las sulfonilureas no se afecta por la ingestión de alimentos, sin embargo, es mejor cuando se administran de 15 a 30 min antes de las comidas. Debido a que cada fármaco difiere en cuanto a potencia y duración del efecto, las dosis recomendadas varían y deben ajustarse a intervalos semanales hasta lograr el control deseado, o llegar a las dosis máximas recomendadas. Deben emplearse con precaución en casos de disfunción hepática, ya que todas sufren metabolismo hepático, dando lugar a metabolitos con diferentes grados de actividad. Se excretan, fundamentalmente, por vía renal. Se unen, en un porcentaje elevado, a las proteínas plasmáticas, por lo que están sujetas a interacciones farmacológicas. Las de primera generación se encuentran unidas en forma iónica, sobre todo a la albúmina, por lo que presentan con mayor frecuencia interacciones. A diferencia de la glipizida, la gliburida y la glimepirida, que forman enlaces no iónicos con las proteínas plasmáticas presentan menos probabilidad de interacción con otros fármacos.

Efectos indeseables. Con el uso de las sulfonilureas la hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente. Son factores de riesgo de hipoglucemia el inicio reciente del tratamiento, HbA 1c baja, uso de alcohol u otros fármacos que potencien su acción, uso de sulfonilureas de acción prolongada, como la clorpropamida. Pueden ocasionar alteraciones hematológicas como: aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia. En el TGI producen náuseas, vómitos y colestasis. Alteraciones tiroideas. Otros efectos son erupciones cutáneas y prurito. Con el uso de la clorpropamida se produce un efecto del tipo disulfiram cuando se ingieren bebidas alcohólicas. El uso de las sulfonilureas se encuentra contraindicado en la hipersensibilidad conocida a estos fármacos, la gestación, la lactancia y en la insuficiencia renal.

Interacciones. Los AINE, los salicilatos, las sulfonamidas, los dicumarínicos, los betabloqueadores, entre otros, compiten por sitios de enlace a nivel de las proteínas plasmáticas potenciando el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. La hipoalbuminemia también potencia el efecto del tratamiento con sulfonilureas al aumentar la cantidad de fármaco activo (en forma libre) disponible. Aumentan el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas: IECA, esteroides anabólicos, sulfinpirazona, analgésicos, cloranfenicol, cimetidina, IMAO, fluconazol y miconazol (al aumentar sus concentraciones plasmáticas). Disminuyen el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas: fenotiacinas (antagonistas). Aumenta el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida: ciprofloxacina. Bosentan y glibenclamida: cuando se usan simultáneamente disminuyen las concentraciones de ambos fármacos. Aumenta el efecto hipoglucemiante de la glicazida y la glipizida: miconazol. Disminuye el efecto de la clorpropamida y la tolbutamida (por acelerar su metabolismo): rifampicina. Tolbutamida: incrementa transitoriamente las concentraciones plasmáticas de la fenitoina potenciando su toxicidad. Incrementa el riesgo de hiponatremia: la asociación de clorpropamida con diuréticos ahorradores de potasio y tiacídicos. Aumenta las concentraciones plasmáticas de la tolbutamida: ritonavir. Aumenta el efecto hipoglucemiante de la tolbutamida: leflunomida y probenecid. Véase *interacciones medicamentosas* generales más adelante.

Dosificación. Las presentaciones y las dosis descritas para las principales sulfonilureas se describen en la tabla 16.10.

Biguanidas

Fueron introducidas en la terapéutica de la diabetes mellitus tipo 2 en la década de 1950, y fueron los primeros de este grupo la fenformina y la metformina. Se utilizaron extensamente durante los decenios de 1960 y 1970. En 1976, la fenformina fue retirada del mercado farmacéutico estadounidense por su asociación con la producción de acidosis láctica. El estudio UKPDS demostró la eficacia de la metformina en el control glucémico y en la reducción del riesgo de complicaciones microvasculares en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de pacientes obesos, por lo que es considerada como el fármaco de elección para

Tabla 16.10. Características de algunas sulfonilureas de uso frecuente

	Tolbutamida*	Glibenclamida*	Glipizida	Glimepirida
Presentación	500 mg	5 mg	5 mg	1; 2; 4 mg
Dosis (mg/día)	500-3 000	2,5-20	2,5-40	1-8
Duración del efecto (horas)	6-12	18-24	12-24	24
Metabolitos (actividad)	Moderada	Moderada	Inactivos	Debil
Excreción	Urinaria	Urinaria/fecal 50/50 %	Urinaria/fecal 12 %	Urinaria/fecal 60/40 %
Vida media (horas)	4,5-6,5	6-10	2-4	5 (dosis única) 9 (varias dosis)

***** Preparados incluidos en el *Cuadro Básico de Medicamentos* de Cuba, 2008.

Fuente: Modificado del USP DI, Volumen I, *Drug Information for the Health Care Professional*, 1997.

la monoterapia de estos pacientes. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce aumento de peso y además ejerce un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos (disminución de los triglicéridos, del LDL-colesterol y del colesterol total), lo que la ha situado en la posición que ocupa actualmente en la terapéutica del paciente diabético tipo 2 (veáse la figura 16.5). El fracaso secundario con la metformina se reporta entre 5 y 10 % de los pacientes, tasa similar a la encontrada con las sulfonilureas.

Mecanismo de acción. La metformina no estimula la secreción de insulina. Ejerce un efecto antihiperglucemiante por medio de sus acciones extrapancreáticas, por mejoría de la sensibilidad periférica a la insulina, por inhibición de la absorción gastrointestinal de glucosa y por disminución de la producción hepática de glucosa.

Farmacocinética. La metformina se absorbe lenta e incompletamente a nivel del TGI. La biodisponibilidad de una dosis única de 500 mg es de 50 a 60 %, aunque se puede afectar si se administra con alimentos. El fármaco se excreta sin modificar por la orina. Después de la administración oral su vida media de eliminación es de 2 a 6 h.

Efectos indeseables. El efecto adverso más temido por su gravedad es la acidosis láctica, que se clasifica en 2 tipos: anaerobia (tipo A, ocurre en presencia de hipoxia hística) y aerobia (tipo B). La inducida por las biguanidas es la tipo B y se ha atribuido a la acumulación del fármaco entre otros factores. La incidencia calculada de acidosis láctica inducida por la metformina es de 0,03 casos por 1 000 pacientes-años, en comparación con 0,64 casos por 1 000 pacientes-años con fenformina. Los trastornos más frecuentes son los gastrointestinales (molestia abdominal, náuseas y anorexia), así como las alteraciones del gusto. Las principales contraindicaciones para el uso de estos fármacos son la insuficiencia renal, hepática y respiratoria, el embarazo, la lactancia y el alcoholismo. Es importante advertir al paciente que debe suspender el tratamiento de 24 a 48 h antes de una intervención quirúrgica y del empleo de contrastes yodados. Estos últimos son excretados por la orina y pueden afectar temporalmente la función renal, conduciendo a una acumulación de metformina, con el subsecuente aumento de las concentraciones de lactacto.

Interacciones. Aumentan su efecto hipoglucemiante: IECA, esteroides anabólicos, IMAO. Alcohol: incrementa el riesgo de acidosis láctica. Ketotifeno: deprime el conteo de trombocitos cuando se asocia a la metformina. Véase *interacciones medicamentosas* generales más adelante.

Dosificación. Las presentaciones farmacéuticas disponibles de la metformina son tabletas de 500 y 850 mg. De forma general, el tratamiento se inicia con dosis de 500 mg, 1 o 2 veces al día, tomado con los alimentos del desayuno y/o la comida. Después de 5 a 7 días, si no han ocurrido efectos gastrointestinales, se podrá comenzar con dosis mayores entre 850 a 1 000 mg, antes del desayuno o la comida. Se sugieren realizar ajustes de dosis semanales, sin exceder los 2 500 mg, con tabletas de 500 o de 2 550 mg, para las de 850 mg 2 a 3 dosis con las comidas). Usualmente la dosis máxima efectiva es de 850 mg 2 veces al día.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Se incluyen en este grupo la acarbosa, el miglitol y la voglibosa. La acarbosa es la que posee mayor experiencia de uso clínico. El miglitol y la acarbosa parecen ser igualmente efectivas. Su indicación principal es en la diabetes mellitus que no se controla con la dieta, o con la dieta más hipoglucemiantes orales.

Pueden ser prescritas como monoterapia o en el tratamiento combinado de la diabetes mellitus tipo2 con insulina u otro fármaco hipoglucemiante oral (sulfonilureas y metformina). Son de utilidad para corregir las hiperglucemias posprandiales cuando la glucemia basal no está muy elevada.

Mecanismo de acción. Actúan inhibiendo de forma competitiva a las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, dextrinasas y glucoamilasas) que se localizan en las vellosidades y que son las responsables del desdoblamiento de la sacarosa, la maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa). Esto determina un retraso en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de las variaciones de la glucemia posprandial. Reduce la HbA 1c entre 0,4 y 0,7 %, pero no se ha demostrado que reduzca la formación de glucosa hepática en más de 25 a 35 mg/dL. Los pacientes que consumen menos de 50 % del total de calorías en forma de carbohidratos obtienen pocos beneficios de la adición de estos agentes a sus regímenes terapéuticos.

Efectos indeseables. Los principales efectos adversos se relacionan con el TGI. Al reducir la absorción de carbohidratos a nivel intestinal el metabolismo bacteriano convierte los carbohidratos en ácidos grasos de cadena corta, en dióxido de carbono, en hidrógeno y metano. Debido a esto, se asocian con flatulencia, dolor abdominal y diarrea y, en menor frecuencia, con borborigmos y meteorismo. Al inicio del tratamiento, se recomienda utilizar dosis bajas e incrementarlas en forma escalonada para evitar la aparición de estos efectos no deseados. En algunos casos se ha reportado aumento asintomático de las transaminasas con la acarbosa por lo que se recomienda monitorización de la función hepática durante su empleo. Se han reportado íleo, edema, íctero y hepatitis. Son contraindicaciones para el uso de estos fármacos la hipersensibilidad conocida al fármaco, la cetoacidosis diabética, enfermedades gastrointestinales (enfermedad inflamatoria del colon y colitis ulcerativa), obstrucción intestinal parcial (o predisposición), daño hepático, daño renal severo, hernia, antecedentes de cirugía abdominal, el embarazo y la lactancia.

Interacciones. Aumentan su efecto hipoglucemiante: esteroides anabólicos, neomicina (también puede incrementar la severidad de las reacciones adversas gastrointestinales) y colestiramina. Antagonizan su efecto hipoglucemiante: pancreatina. Se debe evitar el uso concomitante de la acarbosa con el orlistat. Consulte *interacciones medicamentosas* generales más adelante.

Dosificación. Como es un inhibidor de la absorción de carbohidratos, se recomienda administrar con cada una de las comidas principales (inmediatamente antes de desayuno, almuerzo y comida). Las tabletas podrán masticarse o deglutirse enteras con un poco de líquido antes de los alimentos. La dosis inicial sugerida es de 25 a 50 mg, 3 veces al día, realizando ajustes progresivos de esa pauta hasta llegar a una dosis máxima de 100 mg, 3 veces al día (dosis máxima 200 mg 3 veces al día); no se recomienda su uso en niños menores de 12 años de edad. Para contrarrestar la posible hipoglucemia producida por este fármaco, se recomienda llevar pequeñas cantidades de glucosa (no sucrosa, pues la acarbosa interfiere con su absorción). Las presentaciones farmacéuticas son comprimidos de 50 y 100 mg.

Tiazolidinedionas

Son una nueva clase de medicamentos introducidos en el mercado farmacéutico en 1997, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La troglitazona fue el primer miembro de este grupo, retirada su aprobación de uso en 1999, por producir hepatotoxicidad severa. En la actualidad se encuentran en el mercado farmacéutico la pioglitazona y la rosiglitazona. Existe alguna evidencia de que los pacientes obesos responden mejor a estos medicamentos que los normopesos. La asociación de una tiazolidinediona con metformina se prefiere a la combinación con una sulfonilurea, en particular, en pacientes obesos. Una respuesta inadecuada con la combinación de una sulfonilurea y metformina podría indicar un fracaso en la liberación de insulina, y en estos casos la introducción de una tiazolidinediona tendría un papel limitado en estas circunstancias, por lo que se sugiere introducir de inmediato el tratamiento con insulina. Las tiazolidinedionas disminuyen la HbA 1c en 0,5 a 1,5 %, en un plazo de 1 a 3 meses, obteniéndose una reducción mayor cuando se emplean asociados a otros fármacos.

Una pregunta aún sin solucionar sería en qué casos la respuesta hipoglucémica a las tiazolidinedionas es más sostenida que con otros hipoglucemiantes. Los beneficios a largo plazo de este grupo farmacológico no se han demostrado.

Mecanismo de acción. Las tiazolidinedionas reducen la resistencia a la insulina. Aunque no se conoce completamente su mecanismo de acción, varios estudios han demostrado que actúan mejorando la sensibilidad a la insulina, mediante la activación del receptor nuclear gamma-proliferador peroxisoma

(PPAR), una proteína nuclear que participa en la diferenciación celular, presente en todos los tejidos, especialmente en el adiposo. Se produce un aumento en la utilización de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo, incrementa la captación de ácidos grasos libres y reduce la lipólisis en el adipocito, y posiblemente contribuya a reducir la gluconeogénesis hepática. En el tejido adiposo se favorece la apoptosis de un gran número de células resistentes a la insulina y la proliferación de un pequeño número de adipocitos sensibles a esta y todo esto se acompaña de cambios en la distribución de la grasa desde los depósitos centrales a los periféricos.

Farmacocinética. La rosiglitazona y la pioglitazona se absorben bien a nivel del TGI tras su administración oral, sin afectarse su absorción por la administración con los alimentos. Estos fármacos se metabolizan en el hígado por el sistema del citocromo P 450 (isoenzimas CYP2C8 y CYP2C9) por lo que potencialmente pueden tener interacciones con otros fármacos que empleen esta misma vía metabólica. La vida media de eliminación de la rosiglitazona es de 3 a 4 h y para la pioglitazona es de 5 h. Se excretan por la orina y las heces fecales.

Efectos indeseables. Al igual que la troglitazona, el uso de estos fármacos se asocia a un moderado incremento de peso, edema, anemia, cefalea, trastornos visuales, vértigos, artralgias, hipoestesias, hematuria e impotencia. En ocasiones pueden producir hipoglucemia, fatiga, insomnio, sudación, incremento de las HDL y LDL colesterol, y proteinuria. La troglitazona puede causar hepatotoxicidad severa y en ocasiones fatal, por lo que el uso de un miembro de este grupo requiere de seguimiento de la función hepática. Se recomienda determinación de transaminasas antes del inicio del tratamiento y evolutivamente cada 2 meses (durante el primer año de uso). Si el paciente comienza a presentar náuseas, vómito, dolor abdominal y orinas oscuras, deberá recibir atención médica para valorar la terapéutica, y si aparece íctero se debe suspender de inmediato el tratamiento. Están contraindicados en el embarazo, la lactancia, en presencia de insuficiencia cardíaca y en asociación con insulina (riesgo de fallo cardíaco).

Interacciones. Inhibe el metabolismo de la rosiglitazona: paclitaxel.

Dosificación. La rosiglitazona se encuentra disponible en el mercado farmacéutico en tabletas de 4 y 8 mg. Para la monoterapia se recomienda una dosis inicial de 4 mg, que se podrá incrementar después de 8 semanas (de acuerdo con la respuesta) a 8 mg/día, repartido en 2 tomas. Cuando se emplea asociado a otros hipoglucemiantes no se debe exceder la dosis de 4 mg al día. Existen presentaciones de combinaciones a dosis fijas con metformina que contienen 1 y 2 mg de rosiglitazona con 500 mg de la biguanida. La pioglitazona se encuentra disponible en el mercado farmacéutico en tabletas de 15, 30 y 45 mg. La dosis inicial recomendada de pioglitazona es de 15 a 30 mg, una vez al día, y se podrá incrementar a 45 mg al día de acuerdo con la respuesta farmacológica. El efecto hipoglucemiante máximo de las tiazolidinedionas puede aparecer a los 3 meses del inicio del tratamiento y se requieren de ajustes de dosis durante este período. Son los antidiabéticos orales de mayor costo.

Meglitinidas

La repaglinida es el primero de esta clase de fármacos, aprobado por la FDA en 1997 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Se recomienda en el tratamiento del diabético no obeso. Tiene una acción más rápida y breve que las sulfonilureas, por lo que puede ser de elección para corregir las glucemias posprandiales. La nateglinida, un derivado de la D-fenilalanina es otro miembro de este grupo con acciones similares a la repaglinida.

Mecanismo de acción. Actúan estimulando la secreción de insulina por las células β pancreáticas. Al igual que las sulfonilureas, producen un bloqueo de los canales de potasio en las células β, lo que ocasiona una entrada de calcio a la célula con el subsecuente incremento de la liberación de insulina. Parecen existir 2 canales de potasio en las células β de los islotes. La repaglinida se une a un canal de potasio glucosa dependiente, diferente al sitio de unión de las sulfonilureas.

Farmacocinética. Se metabolizan en el hígado mediante el sistema del citocromo P 450, por el CYP 3A4, por lo que están sujetos a potenciales interacciones con fármacos que empleen esa misma vía. Poseen una vida media ultracorta (1 h), lo que los diferencia del resto de los hipoglucemiantes orales. Esto permite que se recomiende su uso inmediatamente antes o durante las comidas, y la estimulación del páncreas queda de esta forma limitada a un breve período asociado a la ingestión de los alimentos.

Efectos indeseables. Su uso se asocia con una menor incidencia de hipoglucemia comparado con las sulfonilureas. En ocasiones puede producir cefalea, artralgias, dolor toráxico y de espalda e infecciones respiratorias altas. Las contraindicaciones de estos

fármacos son las insuficiencias hepática y renal severas, el embarazo y la lactancia, tratamiento concomitante con inductores (rifampicina y fenitoína) o inhidores (ketoconazol, itraconazol, fluconazol y eritromicina) del CYP 3A4.

Interacciones. Aumenta el efecto hipoglucemiante de la repaglinida: claritromicina y gembrozil (evitar su uso concomitante). Reducen las concentraciones plasmáticas de la repaglinida y la nateglinida: rifampicina. Véase interacciones medicamentosas generales más adelante.

Dosificación. Las presentaciones farmacéuticas de repaglinida son de 0,5, de 1 y de 2 mg. Se recomienda administrar de 15 a 30 min antes de los alimentos y la dosis inicial depende de los valores de la HbA 1c. En pacientes con una HbA 1c menor o igual a 8 % se recomienda comenzar con 0,5 mg, y si los valores de HbA 1c son mayores de 8 % se iniciará el tratamiento con 1 o 2 mg (dosis media habitual de repaglinida es de 1 a 4 mg, 3 veces al día, antes de la ingestión de los alimentos). La nateglinida se encuentra disponible en el mercado en tabletas de 60 y 120 mg. Se recomienda una dosis inicial de 120 mg, 3 veces al día, media hora antes de las comidas. Si las concentraciones de HbA1c están bajas, se recomienda 60 mg, 3 veces al día (dosis media habitual de 60 a 120 mg, 3 veces al día, antes de la ingestión de los alimentos).

Insulina en diabetes mellitus tipo 2

El tratamiento con insulina se instaurará cuando los hipoglucemiantes orales, a dosis plenas, no consigan mantener un control glucémico aceptable. De 5 a 10 % de los diabéticos tipo 2 no responden inicialmente (fracaso primario) a las sulfonilureas, requiriendo entonces una pauta de insulina. Existen criterios mayores y menores para la insulinización de un diabético tipo 2 en el comienzo de su enfermedad. Los criterios mayores son cetonurias intensas y el embarazo. Entre los criterios menores se encuentran: edad menor de 40 años; pérdida de peso marcada; poliuria nocturna intensa; diabetes tipo 1 en un familiar de primer grado; clínica de diabetes mellitus de corta evolución (<3 o 4 semanas). El tratamiento precoz con insulina permite preservar la función residual de las células ß pancreática y hace más estable el control del paciente.

La insulinización también está ustificada en aquellos pacientes que durante el seguimiento de su enfermedad no logren alcanzar los objetivos terapéuticos (fracaso secundario) con el tratamiento elegido, como por ejemplo, ante la persistencia de clínica típica y/o cetonurias; un control metabólico deficiente (HbA1c > 8 %) en pacientes tratados con fármacos orales a dosis plenas (solos o en asociación). La terapia con insulina permitirá alcanzar un control metabólico estricto mejorando así la sensibilidad a la insulina y su secreción pancreática y, en algunos casos, este efecto permitirá reiniciar el tratamiento con fármacos orales.

Existen otras situaciones clínicas donde está recomendada la insulinización transitoria, como el infarto agudo de miocardio, la descompensación aguda hiperglucémica; el embarazo y la lactancia; los traumatismos graves y las indicaciones de cirugía mayor.

Programa de insulinización ambulatoria. Cuando se produce el fallo secundario a los fármacos orales la adición de una dosis nocturna de insulina de acción intermedia, o de una dosis en la mañana o en la noche de insulina lenta, de 0,1-0,2 U/kg/ día, es la primera opción. La dosis nocturna, antes de la comida o al acostarse, detiene la producción hepática nocturna de glucosa, con lo que disminuye la hiperglucemia basal, y el aumento de peso y el riesgo de hipoglucemias serán menores. Se sugiere evaluar la glucemia en ayunas usualmente a diario y si fuera necesario, realizar incrementos de dosis en 2 U c/3 días hasta alcanzar cantidades de glucemia en ayunas entre 70 y 130 mg/dL (3,89-7,22 mmol/L). Si las cconcentraciones de glucosa en ayunas son >180 mg/dL (>10 mmol/L) se sugieren incrementos de 4 U de insulina c/3 días. Si ocurre hipoglucemia, o los valores de glucosa en ayunas son < 70 mg/dL (3,89 mmol/L), se deberá reducir en 4 U la dosis nocturna de insulina, o en casos en que el paciente recibiera 60 U/día, se podrá disminuir esta en 10 %. Los valores de HbA1c deberán evaluarse cada 2 o 3 meses. En los pacientes que mantengan la glucemia antes del almuerzo por encima del rango óptimo, se debe adicionar insulina de acción rápida en el desayuno. Si la glucemia se incrementa antes de la comida se deberá adicionar insulina NPH en el desayuno o insulina rápida en el almuerzo, y si se elevan en la noche, se sugiere adicionar insulina rápida en la comida. Las insulinas intermedias se administran de 30 a 45 min antes de la ingesta y la insulina rápida (regular) de 15 a 30 min antes.

Selección racional de combinaciones de fármacos

Para la mayor parte de los pacientes diabéticos es necesario el uso de más de un medicamento para alcanzar los objetivos metabólicos propuestos. Cuando se adicionan un segundo y potencialmente un tercer

fármaco hipoglucemiante se debe tener en cuenta la sinergia y las interacciones que pueden ocasionarse entre estos. En general, se espera que los fármacos antihiperglucémicos con diferentes mecanismos de acción produzcan mayor sinergia. La asociación de insulina más metformina se considera efectiva en reducir la glucemia. La asociación de insulina más tiazolidinediona puede incrementar el riesgo de retención hídrica (no está actualmente aprobada por la Unión Europea). Aunque la metformina y la tiazolidinediona incrementan de forma efectiva la sensibilidad a la insulina, estas poseen diferentes órganos blancos, y han mostrado poseer modestos efectos aditivos. Con la adición de una tiazolidinediona a la metformina se logran reducciones de la HbA1c en 0,3-0,8 %.

Interacciones medicamentosas generales

La politerapia es frecuente en el paciente diabético, sobre todo en casos de edad avanzada donde aparecen procesos concomitantes que requieren del uso de otros fármacos.

La acción de las sulfonilureas pudiera ser potenciada por el uso concomitante de fármacos que favorecen su desplazamiento de sus sitios de unión en las proteínas plasmáticas (AINE, anticoagulantes orales y derivados del ácido fíbrico), sin embargo la subsecuente redistribución que ocurre del hipoglucemiante determina pocos cambios en la fracción libre del fármaco. También se ha reportado potenciación de la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas, por medicamentos que inhiben su metabolismo hepático como el miconazol, y aunque parece ser una interacción clínicamente relevante, su incidencia es muy baja. La rifampicina es un potente inductor de los sistemas enzimáticos microsomales hepáticos que participan en el metabolismo de numerosos medicamentos, y entre estos la tolbutamida, la clorpropamida y la glibenclamida. Por esto los pacientes que llevan tratamiento con esas sulfonilureas y requieran rifampicina deberán incrementar la dosis del hipoglucemiante mientras dure el tratamiento con este antimicrobiano. La aminoglutetimida puede acelerar el metabolismo de las biguanidas y de las sulfonilureas. El octreótido puede reducir los requerimientos de insulina, metformina, repaglinida y sulfonilureas. Los fibratos muestran efectos aditivos con la insulina y las sulfonilureas. La testosterona aumenta el efecto de los hipoglucemiantes. Los IMAO aumentan el efecto de la insulina y de la metformina.

A pesar de que es conocida la acción hipoglucemiante de los salicilatos, normalmente, en la práctica clínica, una dosis analgésica no ejerce ese efecto indeseado. Se señala que la disminución de la glucemia, en parte, es producto de la acción aditiva de varias dosis, por lo que en casos donde se requiera de una exposición prolongada a salicilatos pudiera ser apropiado reducir las dosis del hipoglucemiante. Los IECA, particularmente el captopril, incrementan la sensibilidad a la insulina y han sido reportados episodios de hipoglucemia al inicio del tratamiento con estos fármacos en pacientes que reciben sulfonilureas. Por lo antes comentado, en pacientes diabéticos e hipertensos que requieran del uso de IECA se recomienda realizar un ajuste de las dosis del hipoglucemiante.

El sistema adrenérgico juega un papel importante como mecanismo contraregulador en la respuesta hipoglucémica a la insulina y a otros hipoglucemiantes (sulfonilureas), por tal motivo severos episodios de hipoglucemia se han reportado asociados al uso de bloqueadores ß adrenérgicos no selectivos en pacientes diabéticos.

La ingestión aguda de alcohol en pacientes que reciben tratamiento con cualquier agente hipoglucemiante tiene un riesgo elevado de determinar hipoglucemia severa. El alcohol posee una actividad hipoglucémica intrínseca por inhibición de la gluconeogénesis. Se debe recordar el efecto tipo disulfiram descrito en pacientes que reciben tratamiento con clorpropamida e ingieren bebidas alcohólicas, por lo que deben ser informados sobre este al inicio del tratamiento. Este fenómeno es excepcional con las nuevas sulfonilureas. Contrariamente, ejercen un efecto hiperglucemiante, los corticoides, los agonistas ß adrenérgicos, la fenítoina, los diuréticos tiacídicos y diuréticos relacionados, diuréticos del Asa, los anticálcicos, el diazóxido, y los contraceptivos hormonales. Potencialmente, el empleo de algunos de estos agentes en pacientes expuestos a hipoglucemiantes puede provocar interacciones farmacodinámicas, pero su repercusión clínica se encuentra pobremente documentada.

Bibliografía

Alfaro, J., A. Simal y F. Botella (2000): "Tratamiento de la diabetes mellitus". Inf Ter Sist Nac de Salud.;24:33-43.

Anónimo (2001): "Nateglinide for type 2 diabetes". The Medical Letter; 43 (Issue 1101) april 2.

Anónimo (1999): "Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus". The Medical Letter;41 (Issue 1059) august 13.

Anónimo (1999): "Antidiabetics". In: Parfitt, K. ed. Martindale. The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London, 32 ed., pp. 313-334.

Cires, M., E. Vergara, et al. (1995): Guía terapéutica para la Atención Primaria de Salud en Cuba. Editorial José Martí, La Habana, 1995.

Davis, S.N. y D.K. Granner (1996): "Insulina, fármacos hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino". En Goodman & Gilman. En En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editoria Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 9na. ed., pp. 1581-1613.

Feinglos, M.N. y M.A. Bethel (1998): "Tratamiento de la diabetes sacarina tipo 2". En Skyler, J.S. dir Clínicas Médicas de Norteamérica. Prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, México, DF, pp. 709-738.

Fernández, I., C.J. Costa e I. Villafuerte (1997): "Terapia combinada en la diabetes mellitus tipo 2". FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria; 4(10): 687-95.

Greenfield, J.R. (2004): "Thiazolidinediones-mechanisms of action". Aust Prescr; 27: 67-70.

Guerra, J.M. y A. Damiano (1995): "Diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente). Aspectos etiopatogénicos (I)". Revista Clínica Española; 195 (7): 479-84.

Herman, W. (2000): "Glycaemic control in diabetes". In: Clinical Evidence. BMJ Publishing Group. London, United Kingdom (Issue 4). p.455 - 462.

Hirsch, I.B. (1998): "Tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1". En Skyler, J.S dir. Clínicas Médicas de Norteamérica. Prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, México, DF, pp. 649-676.

Johnson, J., S. Wolf y V. Kubadi (1996): "Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type II diabetes". Arch Intern Med; 156: 259-64.

Maclsaac, R.J. (2004): "Clinical indications for thiazolidinediones". Aust Prescr;27: 70-4.

Medical Economics Company (2003): Physicians desk reference (PDR). 57 ed. USA.

Peters, A.L. y MB. Davidson (1991): "Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes". Annals of Internal Medicine; 115: 45-53.

Nathan, D.M., J.B. Buse, M.B. Davidson, R.J. Heine, R.R. Holman, R. Sherwin y B. Zinman (2006): "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensos algorithm for the initiation and adjustment of therapy. a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes". Diabetes Care;29(8).

The DCCT Research Group (1993): "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus". N Engl J Med; 329: 977-86.

The DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2000): "Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy". N Engl J Med; 342: 381-9.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998): "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)". Lancet; 352: 837-53.

Warcham, N.J. y S. O´Rahilly (1998): "Clasificación cambiante y diagnóstico de la diabetes". BMJ Latinoamericana; 6: 248-9.

Yki-Jarvinen, H. (1994): "Patogenia de la diabets mellitus no insulino dependiente". The Lancet (ED.Esp.); 24(5): 283-6.

Capítulo 17

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Roberto Rojas Martínez

Hormonas tiroideas y drogas antitiroideas

La glándula tiroides juega un papel fundamental en el metabolismo energético de los diferentes tejidos del organismo, así como en el normal crecimiento y desarrollo de estos. Estas funciones las realiza mediante las denominadas hormonas tiroideas, sustancias que contienen yodo en su molécula y que se sintetizan y almacenan en el folículo tiroideo, desde donde se liberan hacia el torrente sanguíneo para ejercer sus acciones fisiológicas.

Las enfermedades de la glándula tiroides constituyen un grupo numeroso de entidades clínicas. Algunas evolucionan sin que se afecte la capacidad de la glándula para sintetizar y liberar las hormonas, pero con mayor frecuencia la sintomatología se relaciona con una reducción o con un exceso de estas hormonas circulantes en la sangre; resultan así los cuadros de hipotiroidismo o de hipertiroidismo respectivamente, en todas sus formas clínicas.

La terapéutica de estas enfermedades está dirigida funcionalmente a suplir el déficit hormonal mediante la administración de las hormonas como tal, o a inhibir su síntesis y liberación mediante la administración de las drogas antitiroideas, según sea el caso.

Hormonas tiroideas

Las hormonas con actividad biológica reconocida son la tiroxina (T4; 3,5,3',5'-tetrayodotironina), la triyodotironina (T3; 3,5,3'-triyodotironina), ambas derivadas de la tirosina, y la calcitonina. Esta última, a diferencia de la T3 y la T4, no se sintetiza en el folículo sino en células interfoliculares, no contiene yodo en su estructura ni modifica el metabolismo energético del organismo, por lo cual no será objeto de estudio en este capítulo. Su efecto se expresa en la producción de hipocalcemia por medio de una acción inhibidora de la reabsorción del calcio óseo.

Una cuarta sustancia secretada por la glándula tiroides que contiene yodo aunque sin acción conocida hasta el momento, es la T3 reversa (T3-I; 3,3',5'-triyodotironina).

Síntesis de las hormonas tiroideas

Aproximadamente 93 % de la cantidad total de hormonas producidas diariamente en el folículo tiroideo es T4, alrededor de 5 % es T3, y el 2 % restante es principalmente T3-I. Sin embargo, un poco más de la tercera parte de la T4 secretada se transforma en T3, así como 45 % en T3-I, mediante reacciones de deiodinación en las cuales intervienen al menos 3 tipos de enzimas deiodinasas microsomales (Fig. 17.1). Estas transformaciones ocurren en la propia tiroides, pero también en varios tejidos periféricos (hígado, cerebro, riñón, placenta y otros), donde se observa una diferente distribución de las enzimas según el tejido. Normalmente alrededor de 80 % de la T3 circulante es de origen extraglandular. El porcentaje de secreción glandular de hormonas puede modificarse a favor de la T3 bajo la influencia activa de la tirotropina hipofisaria (TSH) o en determinadas situaciones, como por ejemplo, la disminución de la secreción de T4 por déficit de yodo.

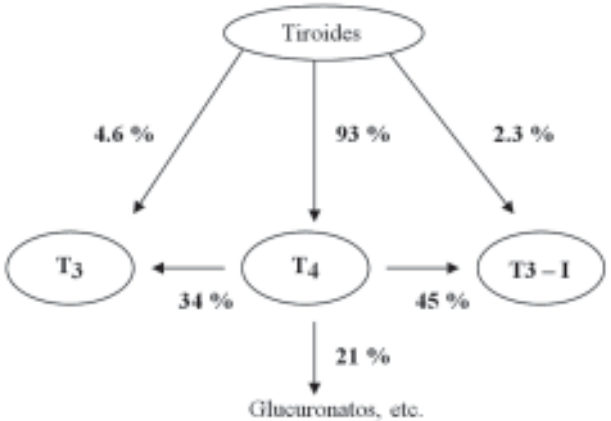


Fig. 17.1. Porcentajes de hormonas secretadas por la glándula tiroides y de transformaciones en los tejidos periféricos.

La formación de T4 y T3 se produce dentro del coloide almacenado en el interior del folículo tiroideo, el cual está formado, principalmente, por tiroglobulina. Esta es una glicoproteína sintetizada y secretada por el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi de la célula parietal del folículo. Contiene 25 moléculas de l-tirosina que van a ser sustrato de las hormonas. Debido a que los aminoácidos del organismo son estereoisómeros l, también se les llama l-tiroxina (levotiroxina) y l- triyodotironina a las hormonas tiroideas.

La síntesis de estas consta de varias etapas (Fig. 17.2):

1. Captación del yoduro: la glándula tiroides capta aproximadamente la tercera parte de los iones ioduros absorbidos en el tubo digestivo luego de su ingestión por v.o. Esta captación se produce mediante un mecanismo de transporte activo o "bomba de yoduro", el cual permite alcanzar una concentración de iones en las células del folículo hasta 40 veces mayor que en la sangre. Esta proporción puede aún aumentar varias veces cuando se estimula por la acción de la hormona tirotropina hipofisaria (TSH).
2. Oxidación del ión yoduro y yodación de la tirosina: una vez dentro de la célula de la pared del folículo, el ion yoduro se oxida a ion yodinio, forma en la cual se une a la tirosina. Esta oxidación se produce por la intervención de una enzima peroxidasa (peroxidasa tiroidea) que se localiza en la cara interna de la membrana de la célula o en el citoplasma próximo a esta, en el sitio donde se libera la molécula de tiroglobulina sintetizada en el aparato de Golgi. El yodo oxidado se une con la enzima antes de que la tiroglobulina se almacene en la luz del folículo.

   La yodación de las moléculas de tirosina que forman parte de la estructura de la tiroglobulina conduce primero a la formación de la monoyotirosina (MIT) y de la diyodotirosina (DIT) después.
3. Reacciones de acoplamiento: en la luz del folículo se producen reacciones de acoplamiento entre los residuos yodados de tirosina, las cuales son catalizadas por la misma peroxidasa tiroidea.

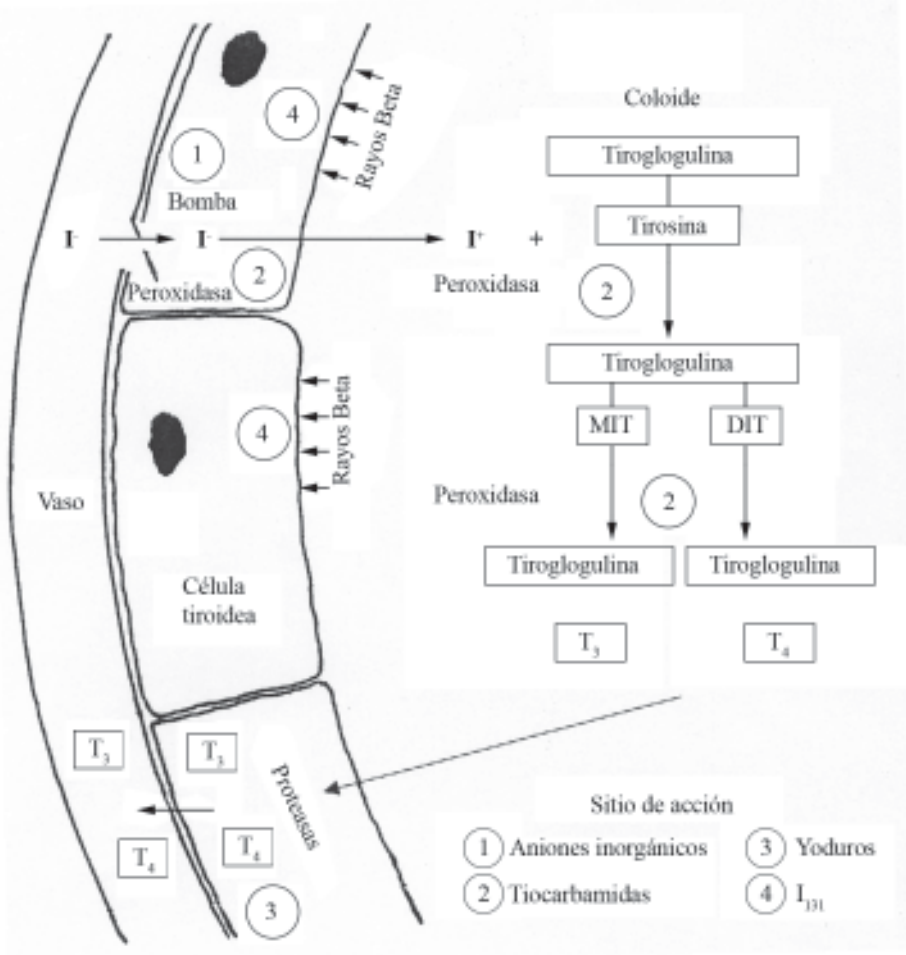


Fig. 17.2. Etapas en la formación de las hormonas tiroideas y sitios de acción de las drogas antitiroideas.

Como resultado de estas reacciones de acoplamiento se unen 2 diyodotirosinas para dar lugar a la tiroxina (T4), o una monoyotirosina y una diyodotirosina para formar la triyodotironina (T3). De esta manera las moléculas de T4 y T3 se sintetizan dentro de la propia molécula de tiroglobulina, quedan formando parte de su estructura y pueden permanecer almacenadas en el folículo durante meses.

Secreción de las hormonas tiroideas

Para esto, el coloide folicular es captado en pequeñas porciones por las células de la pared mediante un proceso de endocitosis, donde la tiroglobulina es digerida por las proteasas lisosomales y se separan las moléculas de T3 y T4; estas sufren entonces un proceso de exocitosis, atraviesan la membrana basal y pasan al interior de los capilares que irrigan la glándula para alcanzar la circulación sistémica.

El proceso de secreción está regulado por un mecanismo de retroalimentación negativa en el cual participa el hipotálamo y la hipófisis anterior, de modo que la secreción hipofisaria de TSH se inhibe cuando aumentan las concentraciones de las hormonas tiroideas circulantes. Este mecanismo funciona de la manera siguiente: el hipotálamo secreta un tripéptido (hormona de liberación de la tirotropina o TRH) que es transportado por el sistema venoso portal hipotalámico-hipofisario hasta la adenohipófisis, donde actúa directamente en receptores específicos aumentando la secreción de TSH (Fig. 17.3). La TSH así liberada hacia la sangre se une a sus receptores situados en la superficie de la membrana celular del folículo tiroideo, activando seguidamente la adenilciclasa y, por tanto, la síntesis del AMPc. A su vez, este estimula todos los pasos de la actividad sintética de las células glandulares tiroideas.

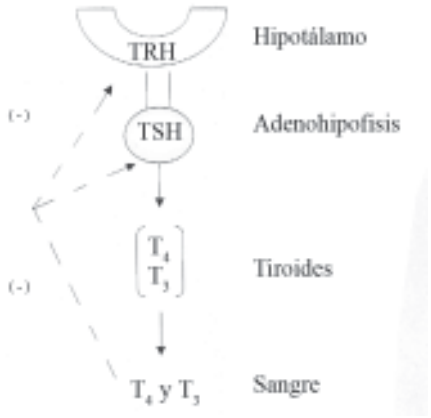


Fig. 17.3. Mecanismo de retroalimentación negativa para el control de la secreción de hormonas tiroideas.

Además de la captación del yoduro por la glándula, la TSH estimula tanto la oxidación del yoduro como las reacciones de acoplamiento, asimismo la captación del coloide por el folículo y la subsiguiente proteolisis de la tiroglobulina para liberar la T4 y la T3. Sensores presentes en la hipófisis y en el hipotálamo detectan la concentración periférica de T4 y T3: al aumentar estas se inhibe la secreción de TSH y TRH, frenando el proceso.

La secreción de TSH sigue normalmente un ritmo circadiano, con mayor concentración en sangre durante la noche. El ayuno también influye en la concentración sanguínea de la T3 disminuyéndola, en tanto que la ingestión abundante de alimentos la eleva; sin embargo la cantidad de T4 sufre variaciones mínimas.

Efectos fisiológicos y farmacológicos

Es característico un tiempo de latencia posterior a la administración de estas hormonas, antes de comenzar a apreciar sus efectos. Esta latencia se ha relacionado con sus propiedades farmacocinéticas, específicamente, con la capacidad de fijación tanto a las proteínas plasmáticas como en la célula, y puede durar varias horas después de una dosis única.

A continuación se exponen los principales efectos de estas hormonas. Algunos son directos, por acciones en tejidos dianas, como el tejido nervioso, otros son básicamente secundarios a los anteriores, como la diuresis. La mayoría de estos pueden llegar a constituir reacciones indeseables del tipo de efecto colateral:

1. El metabolismo basal aumenta de manera significativa; la temperatura corporal puede aumentar de forma ligera. Algunos tejidos como el corazón, hígado, diafragma y riñón incrementan notablemente el consumo de oxígeno. Otros, como el cerebro, retina, bazo, gónadas y pulmones no lo hacen de modo apreciable.

   Se ha señalado que esta acción calorigénica depende del metabolismo de los ácidos grasos que son movilizados y, además, de un aumento del transporte de sodio a través de la membranas por la activación en muchos tejidos de la enzima ATPasa dependiente de Na^+ y K^+.

   Puede señalarse también que incrementan el contenido de 2,3-difosfogliceraldehido en el eritrocito, lo que facilita la disociación oxígeno-hemoglobina y la entrega de oxígeno a los tejidos.
2. Sobre el metabolismo de las proteínas: a bajas concentraciones estimulan la síntesis. Fisiológicamente, este efecto estimulante de la síntesis juega

un papel primordial en la etapa de crecimiento y desarrollo del organismo. A dosis altas predomina el catabolismo proteico, característico de los estados hipertiroideos. Se observa entonces una disminución de la proteína endógena, con reducción de las masas musculares y aumento de la excreción urinaria de nitrógeno, potasio y ácido úrico.

3. Sobre el metabolismo lipídico: movilizan las grasas desde los tejidos de depósito para su consumo como material energético, por lo cual disminuyen las reservas y reducen el peso corporal siempre y cuando no se compense con un mayor ingreso al organismo por un apetito muy aumentado. Facilitan la respuesta de los adipocitos a la acción lipolítica de otras sustancias, como las catecolaminas, con lo cual aumentan los ácidos grasos libres en el plasma y aceleran su oxidación en la célula. Disminuyen los triglicéridos y fosfolípidos en sangre. Reducen el colesterol sanguíneo porque incrementan su captación y metabolismo hepático, así como la formación de ácidos biliares.
4. Sobre el metabolismo glucídico: aceleran la captación y utilización de glucosa por las células debido al incremento calórico del organismo. Aumentan la absorción intestinal de glucosa y por compensación, la liberación de insulina.

   En la tirotoxicosis se produce un estado de resistencia a la insulina, con aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis hepática que puede causar una hiperglucemia pasajera, con glucosuria, en pacientes no diabéticos después de la ingestión de alimentos ricos en carbohidratos.
5. Sobre el sistema cardiovascular: aumentan la frecuencia y la fuerza de la contracción cardíaca, el gasto cardíaco y reducen el tiempo de circulación. La resistencia periférica disminuye debido a una vasodilatación principalmente cutánea, que se observa como parte de la activación de los mecanismos de disipación de calor consecutiva al efecto calorigénico.

   Incrementan la sensibilidad del corazón a las catecolaminas, ya que aumentan el número y la afinidad de los receptores beta adrenérgicos a ese nivel, lo que puede producir arritmias, incluso letales.

   También modifican la composición de la miosina cardíaca, aumentando la cadena pesada de alfamiosina que presenta mayor actividad de la ATPasa (alpha myosin heavy chain).
6. Sobre el aparato respiratorio: estimulan la frecuencia y profundidad de las respiraciones así como la secreción de las glándulas de la mucosa respiratoria.
7. Sobre el aparato digestivo: aumentan la motilidad y las secreciones del TGI. Aumentan la absorción intestinal de las hexosas y las pentosas.
8. Sobre el riñón: al administrarse estas hormonas al paciente mixedematoso se produce una abundante diuresis con eliminación de sodio y potasio, pues desaparece el complejo proteínas-lipopolisacáridos depositado subcutáneamente, que es el responsable de la retención de agua y del mixedema.
9. Sobre el sistema osteomioarticular: son esenciales para el crecimiento y desarrollo normal de estos tejidos. Aumentan la eliminación de calcio y fósforo del organismo, lo cual puede llevar a que se produzcan zonas de osteoporosis con el riesgo de fracturas patológicas. Acortan el tiempo de reacción de los reflejos de estiramiento muscular, como el reflejo aquiliano. Sobredosis ligeras pueden provocar reacciones musculares exageradas, con contracciones y relajaciones rápidas. Producen un temblor muy fino más fácilmente apreciable en los dedos de las manos.
10. Sobre el sistema reproductor: son imprescindibles para una función sexual normal en el hombre y en la mujer. Tanto el exceso como el déficit de estas hormonas provocan trastornos menstruales. En el hipertiroidismo lo más frecuente es la oligomenorrea, con ciclos acortados, pueden faltar ciclos menstruales y la fertilidad está disminuida. En el hipotiroidismo, por el contrario, lo más frecuente son las menorragias. También incrementan la secreción láctea.
11. Sobre el SNC: son necesarias para su crecimiento y desarrollo normales, así como para su funcionamiento. Estimulan la ideación, pero pueden producir irritabilidad e intranquilidad. Sus efectos en el cerebro son probablemente secundarios a una respuesta aumentada a las catecolaminas y la consecuente activación del sistema reticular activador.

La carencia de las hormonas tiroideas en la infancia lleva al cretinismo, con rigidez motora y sordera, y en el adulto produce trastornos de la memoria, de la afectividad y el raciocinio.

Mecanismo de acción. El mecanismo preciso no está dilucidado. Para actuar, las hormonas tienen que penetrar al interior de la célula, donde se combinan con receptores nucleares cuya afinidad por la T3 es mucho mayor que por la T4. Este complejo droga-receptor se une a una secuencia específica de ADN en determinados genes,

modulan entonces la expresión de estos últimos que codifican las enzimas reguladoras de la función celular, especialmente el proceso de trascripción de la información y, en consecuencia, la síntesis de proteínas celulares.

Esta acción no puede catalogarse globalmente como de tipo anabólico ni catabólico. El efecto final dependerá de la predeterminación genética para la síntesis de proteínas en la célula en cuestión.

Farmacocinética. La absorción oral de las hormonas tiroideas es incompleta, y es para la T4, entre 50 y 70 % de la dosis administrada.

Una vez en la sangre, se transportan unidas a las proteínas plasmáticas. El principal transportador hormonal es una globulina que fija ávidamente la T4, en tanto que la T3 se fija en menor proporción y mucho más débilmente. Esto explica la más larga vida media plasmática de la T4 y, en parte, la mayor disponibilidad de la T3 para actuar. También las albúminas transportan las hormonas.

La fracción hormonal libre en sangre es la que puede llegar a los tejidos periféricos y actuar. Es además la que sufre las reacciones metabólicas, y se encuentra en equilibrio con la fracción de hormonas unidas a las proteínas plasmáticas y tisulares. Normalmente la fracción hormonal libre constituye una mínima parte de la concentración sanguínea total de hormonas, de aquí que las proteínas plasmáticas se comporten como un verdadero reservorio de hormonas para ser liberadas según necesidades (Tabla 17.1).

El hígado es el principal sitio de inactivación de las hormonas para su posterior excreción, ruta que sigue alrededor de 21 % de la T4 secretada (Fig. 17.1). Los sulfatos y glucuronatos formados se eliminan por la bilis, y se establece una circulación entero-hepática mediante la cual parte de las hormonas excretadas se reabsorbe. Alrededor de 20 % de la tiroxina se elimina por las heces fecales. En la propia glándula tiroides, en el hígado y en otros tejidos periféricos también se producen las transformaciones de la T4 mediante las enzimas deiodinasas que fueron señaladas anteriormente, para dar lugar a T3, T3-I y otros derivados menores.

Según diferentes autores, se encuentran datos variables respecto al tiempo de comienzo del efecto luego de administrar las hormonas, su duración y el momento de máxima intensidad. En la tabla 17.1 se presentan estos valores, así como la vida media plasmática en condiciones de eutiroidismo.

Cuando hay hipotiroidismo la vida media aumenta, en tanto que en el hipertiroidismo se acorta, lo cual se ha planteado que es debido a alteraciones en la degradación.

Efectos indeseables de las hormonas tiroideas.

Remedan los síntomas y signos del hipertiroidismo, teniendo ambos la misma causa: un exceso de hormonas tiroideas circulantes.

Sistema cardiovascular. Taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, infarto del miocardio si existieran trastornos coronarios previos, arritmias, insuficiencia cardíaca, pulsos periféricos marcados, rubor por vasodilatación periférica con oleadas de calor e hiperhidrosis.

Sistema nervioso central. Nerviosismo, intranquilidad, hiperactividad, ansiedad, reacciones paranoides, insomnio, cefaleas, mareos, intolerancia al calor, cansancio intenso y sensación de debilidad.

Sistema osteomioarticular. Temblores muy finos, marcada debilidad muscular (miopatía tirotóxica), osteoporosis y fracturas patológicas.

Otras. Pérdida de peso, aumento del apetito, diarreas, vómitos, hipovitaminosis, oligomenorrea, piel caliente y húmeda, sudoración, hiperglucemia e insuficiencia suprarrenal aguda.

Interacciones con drogas. Ya se señaló que las hormonas tiroideas aumentan la sensibilidad del aparato cardiovascular a las catecolaminas, por lo cual las drogas adrenérgicas pueden producir respuestas excesivas, con riesgo de precipitar una insuficiencia coronaria. Los antidepresivos tricíclicos, al inhibir la captación intraneuronal de catecolaminas, pueden aumentar sus efectos y producir arritmias cardíacas.

Las drogas que inducen la actividad de las enzimas hepáticas pueden interferir con las acciones de las hormonas cuando se administran simultáneamente en dosis altas durante tiempo prolongado. La rifampina y el fenobarbital son ejemplos de esto, al incrementar el metabolismo hepático.

Tabla 17.1. Efecto de las hormonas T3 y T4

Hormona	Comienzo	Efecto máximo	Duración	Vida media	Unión a proteínas plasmáticas
T3	4-12 h	2-3 días	2 semanas	1-2 días	99,8 %
T4	24-48 h	10-12 días	6-8 semanas	6-7 días	99,98 %

Los anticoagulantes orales aumentan su efecto, por lo que las dosis deben reajustarse adecuadamente. La colestiramina inhibe la absorción intestinal de las hormonas administradas oralmente.

Otras drogas pueden disminuir la formación de T3 al inhibir la deiodinasa responsable de su síntesis, tal como los bloqueadores β adrenérgicos y los glucocorticoides en altas dosis, la amiodarona, el propiltiouracilo, por citar algunos.

Otros medicamentos pueden aumentar la fijación de T4 a la globulina transportadora (estrógenos, metadona, clofibrato y 5 fluoruracilo), o disminuirla (andrógenos, salicilatos, fenitoína, carbamazepina y furosemida), pero esto suele no tener consecuencias prácticas debido al mecanismo regulador de las cantidades sanguíneas de hormona libre que se ha explicado previamente en este capítulo. No obstante, los anticonceptivos orales que contienen estrógenos pueden reducir los efectos de las hormonas tiroideas.

Precauciones y contraindicaciones. Usar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, incluida la HTA. La aparición de dolor precordial indica que la dosis debe reducirse. Contraindicadas en el infarto agudo del miocardio.

Pueden intensificar los síntomas y signos de la diabetes mellitus y el paciente requerir un incremento de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Contraindicadas en el hipertiroidismo y en la insuficiencia suprarrenal no tratados. Pueden provocar una insuficiencia suprarrenal aguda al aumentar las demandas metabólicas en los tejidos.

Usos. Se emplean para corregir la hipofunción tiroidea independientemente de la causa. Se trata de una terapéutica sustitutiva. Los cuadros más frecuentes son el mixedema y el bocio simple. La mejoría clínica puede tardar más de 2 semanas en comenzar, y la resolución total del cuadro clínico puede tomar 6 meses. El coma mixedematoso es una urgencia médica con elevada mortalidad aún con tratamiento adecuado.

El cretinismo puede evitarse si se comienza el tratamiento antes de que este se manifieste, de aquí la importancia del diagnóstico precoz. En Cuba la hipofunción tiroidea está incluida dentro del programa de diagnóstico precoz de anomalías y enfermedades congénitas del recién nacido. La administración de hormonas tiroideas en estos casos permite un desarrollo físico e intelectual normal.

Otros usos. Lo constituyen la tiroiditis (para darle reposo temporal a la glándula), la postiroidectomía total o parcial, el hipotiroidismo consecutivo al tratamiento con yodo radiactivo y el carcinoma papilar del tiroides no resecable. Este tumor es a menudo dependiente de la TSH, por lo que la supresión de su secreción al administrar las hormonas exógenamente puede producir una regresión temporal del tumor.

En ocasiones se usan asociadas a drogas antitiroideas en el tratamiento de la tirotoxicosis, con el fin de impedir el desarrollo de bocio y las manifestaciones de hipotiroidismo debidas a las primeras.

Formas farmacéuticas y vías de administración. Rango de dosis en el adulto. Las preparaciones a utilizar pueden ser de origen natural, extraídas de glándulas tiroides de animales sacrificados (cerdos o ganado vacuno), o sintéticas. Los productos naturales producen con alguna frecuencia reacciones de tipo alérgico, por lo que se prefiere usar los sintéticos.

Las dosis dependerán del objetivo del tratamiento, si se trata de un remplazo total o parcial de la función tiroidea. La dosis inicial tiene que incrementarse poco a poco, especialmente, en pacientes mayores de 50 años.

A continuación se exponen las dosis de mantenimiento para una sustitución total en el adulto, la cual se ingiere en una toma diaria única.

Levotiroxina o l-tiroxina: tabletas de 50 y 100 μg. Es la sal sódica del isómero natural de la tiroxina. Dosis de mantenimiento de 100 a 200 μg.

Liotironina: tabletas de 5 y 25 μg. Es la sal sódica de l-triyodotironina, de 25 a 50 μg.

Tiroides: tabletas de 30 y 120 mg de polvo de glándula desecada, dosis de 100 a 200 mg.

También existen mezclas de ambas hormonas en diferentes combinaciones de dosis. Todas estas tabletas son de administración oral.

Existen preparados de administración intravenosa para el tratamiento del paciente en coma mixedematoso o inhabilitado para la vía oral. La sal sódica de l-tiroxina se presenta en viales conteniendo 100 μg/mL. La dosis inicial es de 400 μg, seguido de 100 o 200 μg al día, hasta la recuperación de la conciencia del paciente o que pueda pasar a la vía oral. La l-triyodotironina también se utiliza con esta finalidad. Se presenta en frascos viales conteniendo 10 g de T3/mL. Dosis. 10 μg cada 8 h por vía i.v., hasta que el paciente recupere la conciencia.

Otros productos, como tabletas de tiroglobulina y preparados inyectables de tirotrofina o de hormona liberadora de tirotrofina, no ofrecen ventajas respecto a la administración de las hormonas tiroideas de forma independiente.

Las hormonas tiroideas no deben utilizarse para bajar de peso en pacientes con funcionamiento normal del tiroides. Como parte de sus reacciones indeseables se han registrado casos de muerte súbita por arritmias cardíacas y afectaciones permanentes en el funcionamiento de la glándula.

Drogas antitiroideas

Los medicamentos que suprimen la función endocrina de la glándula tiroides se llaman antitiroideos. Los utilizados en la práctica médica como tales se pueden clasificar, sobre la base de su principal forma de actuar, de la forma siguiente:

1. Inhibidores directos de la síntesis de hormonas: propiltiouracilo, metimazol y carbimazol.
2. Inhibidores de la liberación de hormonas: yoduro de sodio y yoduro de potasio.
3. Destructores del parénquima glandular: yodo radioactivo (I_{131}).
4. Inhibidores iónicos de la captación del yoduro por la glándula: iones de perclorato y de tiocianato.

Un grupo muy variado de medicamentos usados con otros fines puede eventualmente comportarse como antitiroideos por mecanismos diversos, aunque con una actividad mucho menor. Por ejemplo: el litio, la amiodarona, la fenilbutazona, el ácido para-aminosalicílico, las sulfonilureas y las sulfonamidas. Con estas drogas el efecto antitiroideo viene a ser una reacción indeseable, por lo que no serán objeto de estudio en este capítulo.

Inhibidores directos de la síntesis de hormonas

A este grupo pertenecen las tiocarbamidas, que son los antitiroideos más utilizados. Entre ellos se encuentran el propiltiouracilo, el metimazol y el carbimazol. Este útimo se transforma en metimazol para actuar.

Estos medicamentos no inhiben la acción de las hormonas ya formadas ni interfieren con sus efectos periféricos. El efecto antitiroideo se observa solo después que la glándula se depleta de las hormonas almacenadas.

Mecanismo de acción. Se ha planteado que inhiben la enzima peroxidasa por lo cual estarán bloqueados los pasos en los cuales esta interviene. En primer lugar, las reacciones de acoplamiento que conducen a la síntesis de T3 y T4 dentro de la molécula de la tiroglobulina. En segundo lugar, la yodación de la tirosina para formar diyodo y monoyodotirosina. También se inhibe la oxidación inicial del ion yoduro. En el caso del propiltiouracilo se bloquea además la conversión de T4 a T3 en los tejidos periféricos (Fig. 17.2)

Farmacocinética. La absorción oral es buena y ocurre rápido. La vida media plasmática del propiltiouracilo es aproximadamente de 2 h, en tanto que la del metimazol varía de 6 a 13 h. Se concentran en el tiroides y se eliminan como tal y en forma de metabolitos por la orina principalmente. Atraviesan la placenta y también se excretan con la leche materna por lo cual las madres no deben amamantar a sus hijos.

Toxicidades. Son medicamentos bociógenos por un mecanismo similar al de los inhibidores aniónicos.

La reacción indeseable más grave que se observa con estas drogas es la agranulocitosis, que puede aparecer en los primeros meses de tratamiento y de la cual generalmente hay recuperación si se suspende de inmediato el tratamiento. Es más frecuente cuando se emplean dosis altas en pacientes mayores de 40 años de edad. Dado que esta reacción puede ser aguda no se debe confiar mucho en los chequeos periódicos de la fórmula hemática.

Dentro de las reacciones más comunes se encuentra un *rash* papular, a veces purpúrico, que puede ceder sin suspender el tratamiento pero que en ocasiones obliga a un cambio de medicamento. Menos frecuentemente se observa dolor y rigidez en las articulaciones, especialmente en las manos y las muñecas, parestesias, cefaleas, hipoprotrombinemia, náuseas y caída o despigmentación del cabello. Muy raramente se presenta fiebre, nefritis y hepatitis, que puede ser fulminante.

El metimazol puede producir daño fetal, por lo que no debe administrarse a la embarazada; tampoco a la madre lactante pues se excreta con la leche. El propiltiouracilo es más indicado en este caso.

Estos fármacos están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a estos.

Usos. En el tratamiento del hipertiroidismo y también en la preparación preoperatoria del tiroides o del empleo del yodo radioactivo.

Interacciones con drogas. Potencian a los anticoagulantes orales mediante una acción antivitamina K.

Formas de presentación y vía de administración. Dosis en el adulto. La vía usada es la oral. El tratamiento durante 1 o 2 años puede lograr remisión del hipertiroidismo en un gran porcentaje de pacientes.

Propiltiouracilo: tabletas de 50 mg. Dosis inicial entre 150 y 300 mg diarios, divididos en una toma cada 8 h. Dosis de mantenimiento entre 50 y 100 mg diarios, divididos en 2 o 3 tomas al día.

Carbimazol: tabletas de 5 mg. Dosis inicial de 15 a 45 mg al día, divididos en una toma cada 8 h. Dosis de mantenimiento entre 2,5 y 10 mg diarios, divididos en una toma cada 8 h.

Metimazol: tabletas de 5 y 10 mg. Dosis inicial de 15 a 60 mg/día divididos en una toma cada 8 h. Dosis de mantenimiento entre 5 y 15 mg diarios, divididos en una toma cada 8 h.

Inhibidores de la liberación de las hormonas

Aunque puede parecer paradójico, el ion yoduro en cantidad excesiva (concentración plasmática unas 100 veces mayor que la normal) ejerce acción antitiroidea. Veinticuatro horas de tratamiento con yoduros es suficiente para observar la respuesta inhibitoria de la función tiroidea. El efecto máximo se obtiene a los 10 o 15 días de tratamiento continuado, pero este no llega a controlar totalmente la sintomatología y los efectos beneficiosos desaparecen después de un tiempo de duración variable aun cuando se mantenga la medicación. Incluso el cuadro puede reaparecer con mayor severidad que antes del tratamiento.

A diferencia de los antitiroideos ya estudiados, la respuesta terapéutica al yoduro se caracteriza por una involución de la glándula, cuyo tamaño y vascularización se reduce y se hace más firme y dura al tacto. Por esta razón se emplea, sola o asociada a otro antiroideo, durante las 2 o 3 semanas previas a la cirugía del tiroides, ya que facilita la intervención y reduce el riesgo de que se produzca una crisis tiroidea consecutiva a la maniobra quirúrgica. El otro empleo de los yoduros como antitiroideo es precisamente en el tratamiento de la crisis tirotóxica.

Mecanismo de acción. Su acción fundamental es inhibir la liberación de las hormonas tiroideas (ver la figura 17.2). Pero como los efectos de los yoduros son casi exactamente opuestos a los que produce la TSH, se afirma que actúan antagonizando las acciones de esta hormona TSH, incluida la estimulación del AMP cíclico, sobre la glándula tiroides.

Así, además de inhibirse la endocitosis y proteolisis de la tiroglobulina y la consecuente liberación de las hormonas, también se bloquea la síntesis de las iodotirosinas y las reacciones de acoplamiento, entre otros procesos.

La captación de yoduro también está inhibida adicionalmente por el mecanismo autorregulador de los iones de yoduro sobre su propio transporte activo o bomba de yoduro.

Las acciones descritas se ven tanto en el paciente hipertiroideo como en el sujeto con una tiroides normal.

Farmacocinética. El yodo necesario para la síntesis normal de las hormonas tiroideas se ingiere por la vía oral junto con los alimentos y el agua. Diariamente se requiere un mínimo de 50 a 150 μg en dependencia de la edad y sexo.

Los preparados yodados utilizados como antitiroideos también se administran por vía oral y se absorben en el intestino. El yodo se reduce a yoduro antes de su absorción.

Normalmente la concentración de yodo en sangre es muy baja. Ya se señaló que la bomba de yoduro de la célula del folículo tiroideo permite una concentración en esta muy superior a la de la sangre como paso inicial en la síntesis hormonal. Otros tejidos también concentran iones yoduro, por ejemplo: las glándulas salivales, la mucosa gástrica, la piel, las mamas y la placenta, sin que sea evidente su utilización posterior.

En el tiroides, las enzimas proteasas se encargan de separar el yodo de las tirosinas yodadas durante el proceso de digestión de la tiroglobulina. Este yodo liberado puede reutilizarse en la síntesis de nueva tiroglobulina.

El yodo se excreta en pequeñas cantidades por la orina en forma de yoduros, de metabolitos acetilados y de piruvatos provenientes de las hormonas tiroideas. También por las heces fecales se elimina formando parte de la tiroxina excretada por esta vía.

Toxicidades. Las reacciones agudas se producen principalmente cuando se emplea la vía intravenosa. Consisten en reacciones de hipersensibilidad: angioedema, anafilaxia con edema de la glotis, hemorragias cutáneas y fiebre. También se puede observar artralgias, linfadenopatías, púrpura trombocitopénica idiopática, petequias y periarteritis nodosa.

La intoxicación crónica se conoce como yodismo. Se presenta ardor y sabor metálico en la boca, dolor en dientes y encías, parotiditis con sialorrea, inflamación de los párpados y conjuntivitis, rinitis, estornudos, aumento de las secreciones bronquiales, tos y expectoración, faringitis, laringitis, cefalea, gastritis, vómitos y diarreas que pueden ser sanguinolentas, anorexia y fiebre. Es muy característica la aparición de acné y otras erupciones cutáneas. El yodismo desaparece a los pocos días de suspender la medicación.

Dosis altas y prolongadas pueden desarrollar bocio e hipotiroidismo. Sin embargo, se han reportado casos de agravamiento del hipertiroidismo en pacientes con bocio nodular tóxico en los cuales se prolongó demasiado su administración preoperatoria.

Usos terapéuticos. En la preparación preoperatoria del tiroides, pero su empleo más dramático es en

las crisis tiroideas, usualmente por vía intravenosa. También se utiliza oralmente como profiláctico del bocio endémico, cuando existe déficit de su ingestión. Otros usos como expectorante y antiséptico no son objeto de estudio en este capítulo.

Contraindicaciones. En pacientes hipersensibles al yodo.

Formas de presentación y vías de administración. Dosis en el adulto.

Solución de Lugol: solución acuosa que contiene 5 % de yodo y 10 % de yoduro de potasio para la administración oral de 5 a 15 gotas al día.

Yoduro de sodio: ampolletas de 5 mL que contiene 0,5 g para uso exclusivamente en las crisis tiroideas.

Yoduro de potasio: se ha empleado en tabletas y solución saturada para administración oral. En la actualidad se utiliza poco como antitiroideo. Además forma parte de expectorantes.

Destructores del parénquima glandular

En medicina se usa el yoduro de sodio marcado con I_{131}, el cual tiene un período de semidesintegración de 8 días. Su espectro de emisión incluye partículas beta y rayos gamma, en los cuales se fundamenta su empleo terapéutico y diagnóstico respectivamente.

Mecanismo de acción. El I_{131} sigue la misma ruta que el iodo normal o isótopo estable. Una vez absorbido es oxidado a yoduro y continúa los pasos de la síntesis hormonal. De esta forma, se concentra en las células del folículo y se deposita en el coloide desde el cual se libera lentamente. Durante este tiempo las radiaciones β actúan sobre el parénquima glandular y debido a su débil poder de penetración no afectan los tejidos contiguos.

El grado de afectación funcional de la glándula va a depender de la dosis administrada. A dosis adecuadas las radiaciones ionizantes inducen los cambios citotóxicos característicos produciéndose picnosis y necrosis de las células foliculares, desaparición del coloide y sustitución del parénquima por tejido fibroso. Dosis menores no destruyen totalmente el tiroides y pueden subsistir folículos funcionales.

El efecto terapéutico no se logra de inmediato sino que puede tardar hasta 2 o 3 meses en alcanzarse a plenitud, y en ocasiones se requiere más de una aplicación.

Con fines diagnósticos se emplean dosis más pequeñas que no afectan la capacidad funcional de la glándula. En este caso las radiaciones gamma atraviesan los tejidos y pueden detectarse externamente con equipos apropiados (gammagrafía).

Efectos indeseables. Hipotiroidismo por destrucción total del tiroides. Tiroiditis con peligro potencial de crisis tiroidea debido a la súbita salida de gran cantidad de hormonas a partir de los folículos dañados. Se discute si puede haber afectación de las gónadas, sobre todo en los pacientes de menor edad, así como mayor incidencia de leucemias luego de su empleo. Por eso se recomienda solo en pacientes mayores de 30 años.

Contraindicaciones. Está contraindicada su administración en la mujer embarazada; de realizarse, por desconocimiento del embarazo, constituye una indicación para la interrupción de este por la afectación a los tejidos fetales. También se contraindica en pacientes con reacciones de hipersensibilidad al yodo.

Preparados farmacéuticos y vías de administración. Dosis usual.

Yoduro de sodio I_{131}: cápsulas y solución para administración oral. Solución para inyectables. La dosificación se realiza sobre la base de la dosis total de radioactividad que se ha de administrar y la actividad emisora del isótopo. Dosis usual: 160 μCurie/g de peso estimado de la glándula.

Inhibidores iónicos del transporte de yoduros

Son un grupo de aniones inorgánicos entre los cuales se pueden señalar el tiocianato, el perclorato, el nitrato y el fluoroborato, aunque los dos primeros son los que se han utilizado en la clínica.

Mecanismo de acción. Son aniones monovalentes hidratados de tamaño similar al yoduro que interfieren el mecanismo de captación o bomba de yoduro, e impiden por tanto su concentración en las células del folículo tiroideo. De esta forma disminuyen el número de iones de yodo disponibles para su oxidación y yodación de la tirosina, y se bloquean los pasos iniciales en la síntesis hormonal.

Farmacocinética. Ambas drogas se absorben bien por la vía oral. El perclorato se concentra en la glándula tiroides y se elimina por la orina sin sufrir alteraciones. El tiocianato no se concentra en el tiroides y se metaboliza y excreta en forma de sulfatos.

Reacciones indeseables. Producen bocio. Esto se debe a que al disminuir las cantidades periféricas de hormonas se elimina el mecanismo de retroalimentación negativa y hay un incremento de la secreción de TSH por la hipófisis, con el consiguiente aumento de volumen y vascularización de la glándula; los folículos se cargan de coloide con poca cantidad de T4 y T3.

El perclorato es unas 10 veces más potente que el tiocianato, pero con su empleo se puede producir agranulocitosis y anemia aplástica.

Estas sustancias pueden también producir *rash* cutáneo, edema en los miembros inferiores, fiebre, linfadenopatías, vómitos, hepatitis, pérdida del sentido del gusto, hipoprotrombinemia y hemorragias; esto último sobre todo con el tiocianato.

En realidad estos productos no se usan en la actualidad, ya que además de la gravedad de sus toxicidades, su eficacia es reducida pues no inhiben la entrada por simple difusión de los iones de yodo a las células foliculares.

Terapéutica adyuvante

Estas son drogas que no tienen acción antitiroidea como tal pero son útiles en el control del cuadro clínico del paciente hipertiroideo. Solo se señalarán aquí, y se remite al lector a los capítulos correspondientes para su estudio.

Bloqueadores β adrenérgicos. El propranolol es el más utilizado con esta finalidad. Disminuye tanto los efectos cardiovasculares como los temblores, la ansiedad, y otras manifestaciones producidas por el exceso de hormonas tiroideas circulantes.

Bloqueadores de los canales de calcio. El diltiazem es útil para controlar la taquicardia y las arritmias que se observan en el hipertiroideo.

Glucocorticoides. La dexametasona reduce la conversión periférica de T4 en T3. Es un medicamento obligado en las crisis tiroideas.

Bibliografía

Fauci, A.G., E. Braunwald, K.J. Isselbacher, J.D. Wilson, J.B. Martin, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo y D.L. Kasper (1998): Harrison's Principles of Internal Medicine, Editorial McGraw, New York, 14th. Ed., pp. 2012-2034.

Ganong, W.F. (1997): Review of medical physiology, 18ma ed., Beirut: Middle East Edition. p.296-311.

Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W Ruddon. y A.G. Gilman (1996): Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. International Edition McGraw, New York, 9na. ed., pp.1383-1409.

Physicians' Desk Reference (1998): 52ª ed., Montvale: Medical Economics Company, p. 558-559, 950-951, 1325-1328, 2813-2814, 2878-2880.

Capítulo 18

Salud reproductiva

Regla L. López Guerra

Introducción

Para garantizar el completo bienestar del individuo, el médico debe enfrentar importantes retos en su labor diaria. Evitar un embarazo no deseado, aliviar los molestos síntomas del climaterio o tratar la disfunción eréctil, pueden ser ejemplos de los problemas que a menudo debe resolver.

Los contraceptivos hormonales, medicamentos erectogénicos o la terapia hormonal sustitutiva (THS) son elementos importantes que debe conocer para lograr este objetivo. En este capítulo se abordan estos y otros temas relacionados con la salud reproductiva del individuo.

Anticoncepción hormonal femenina

La planificación familiar es una de las tareas más importantes del programa de reproducción humana de la OMS, puesto que el acceso a métodos anticonceptivos seguros y eficaces permite la reducción de la mortalidad materna, ya que se disminuyen los abortos en condiciones de riesgo y el impacto embarazo-parto.

En el control de la natalidad se emplean diferentes métodos, donde se destaca por su eficacia la contracepción hormonal, utilizada por millones de mujeres en el mundo durante más de 40 años.

Es un método seguro con una incidencia de embarazos menor del 0,5 %, sus efectos son reversibles y produce importantes beneficios en la salud, algunos evidentes varios años después de suspender su uso.

Fisiología sexual femenina

Para comprender la acción de los contraceptivos hormonales es necesario recordar aspectos importantes de la fisiología sexual femenina en especial la interrelación entre las hormonas ováricas e hipotálamo hipofisarias en la regulación del ciclo menstrual.

Estas hormonas son secretadas en forma variable y diferente en las distintas etapas del ciclo sexual femenino (Fig. 18.1).

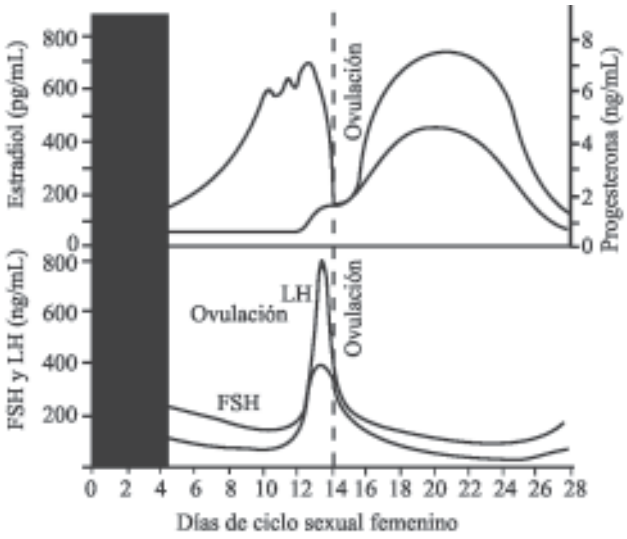


Fig. 18.1. Variaciones de las hormonas sexuales femeninas y las gonadotropinas durante el ciclo sexual femenino.

Tomado de: Guyton AC, Hall JE. *Fisiología femenina antes de la gestación, y hormonas femeninas*. En: *Tratado de Fisiología Médica* 9 ed., La Habana: Ciencias Médicas; 1998. p. 1115-1132.

La fase de crecimiento folicular se inicia con el aumento de la secreción hipofisiaria de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) que estimulan el aumento progresivo de la secreción de estrógenos en esta primera etapa. Luego disminuyen las tasas de secreción de las gonadotropinas debido al efecto de retroalimentación negativa de los estrógenos hasta que alrededor del día 12 del ciclo se produce un aumento brusco de la secreción de LH (pico preovulatorio de LH) y en menor medida de FSH.

Este pico de secreción de LH es imprescindible para que se produzca la ovulación y el desarrollo posterior del cuerpo lúteo.

En la fase que sigue a la ovulación se secretan grandes cantidades de progesterona y estrógenos que preparan al útero para el embarazo. El aumento en la cantidad de esteroides gonadales causa supresión de la secreción de FSH y LH por la adenohipófisis. Si no ocurre la fecundación, en los días previos a la menstruación decae la secreción de las hormonas ováricas debido a la involución del cuerpo lúteo, más tarde comienza a elevarse la secreción de FSH seguida de la LH y se inicia un nuevo ciclo hormonal.

Con el fundamento del efecto inhibidor que el estrógeno ejerce sobre la producción de FSH y LH, que se potencia con la adición de progesterona, se plantea que la administración controlada de estas hormonas en la primera fase del ciclo sexual femenino puede evitar el pico de secreción de LH esencial para que ocurra la ovulación por lo que durante varios años se han empleado con éxito estrógenos y progestágenos, solos o combinados, para la anticoncepción hormonal femenina.

Estrógenos

Son producidos en ovario, placenta, corteza adrenal y en pequeñas cantidades en los testículos. Se sintetizan a partir del colesterol y sus precursores inmediatos son androstenediona y testosterona.

Los estrógenos naturales son estrona, estriol y estradiol, este último es el más potente secretado por el ovario (Fig. 18.2). Dentro de los compuestos sintéticos se pueden distinguir 2 grupos: los agentes esteroideos etinilestradiol y mestranol y los compuestos no esteroideos dietilestilbestrol y dinestrol.

Acciones farmacológicas y fisiológicas. Crecimiento y desarrollo. Son responsables de los cambios que ocurren en las niñas durante la pubertad. Propician el desarrollo y maduración de genitales externos e internos, aumento de tamaño de las mamas, crecimiento de los huesos largos y el cierre de las epífisis así como el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Ciclo menstrual. Desarrollo de folículos ováricos y regulación del ciclo menstrual. Los cambios cíclicos en las cantidades de estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual ocasionan modificaciones que facilitan la implantación si el óvulo es fecundado. Efectos metabólicos. Óseo. Disminuyen la resorción ósea, con un ligero efecto en la formación ósea y producen un balance positivo para el calcio, esta acción es especialmente útil en mujeres posmenopáusicas. Lípidos. Producen ligero aumento de los triglicéridos y disminución del colesterol debido a la reducción de las LDL y aumento de las HDL. Aumento del contenido del colesterol en la bilis que puede aumentar la saturación y promover la formación de litiasis vesicular. Carbohidratos. Pueden producir alteración en la tolerancia a la glucosa. Proteínas. Aumentan las concentraciones de las globulinas de unión a esteroides, tiroxina y sexoesteroides. Coagulación. Aumentan las cantidades de plasminógeno, fibrinógeno y los factores de la coagulación II, VII, VIII y X. Disminuyen los valores de antitrombina III. Retienen agua y sal. Pueden provocar edemas solo si se utilizan a altas dosis.

Mecanismo de acción. Atraviesan la membrana celular por difusión pasiva y se unen a un receptor específico en el núcleo, el complejo hormona-receptor interactúa con una secuencia específica de nucleótidos y produce aumento o disminución en la transcripción de genes regulados por hormonas.

Uno de los principales efectos de los estrógenos en el ADN es la inducción de la síntesis de receptores para la progesterona en los tejidos diana.

Farmacocinética. Gracias a su naturaleza lipofílica son bien absorbidos en el TGI, pero tras la absorción los estrógenos naturales son rápidamente metabolizados mientras que los sintéticos y los compuestos estrogénicos no esteroideos son degradados más lentamente. La administración transdérmica posibilita una liberación lenta y sostenida de la hormona, además las cantidades sanguíneos que se obtienen son más constantes que con formulaciones para la v.o. También pueden utilizarse por vía i.m. y tópica.

El estradiol y el etinilestradiol se unen extensamente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la globulina de unión a sexoesteroides y en menor grado a la albúmina. Todos los estrógenos son metabolizados en el hígado (conjugación, hidroxilación o metilación) y los metabolitos se excretan en la orina.

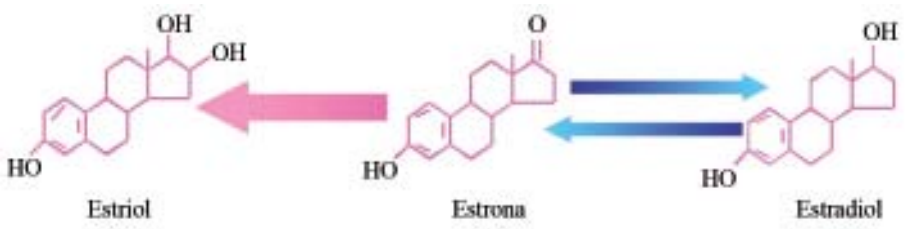


Fig. 18.2. Estrógenos naturales.

Efectos indeseables. La mayoría de los efectos adversos de los estrógenos dependen de la dosis e incluyen náuseas, vómitos, dolor mamario, anorexia, retención de agua y sodio, edemas, aumento del riesgo de tromboembolismo y alteración del metabolismo de los carbohidratos.

El dietilestilbestrol se ha asociado con el desarrollo de cáncer de vagina y cuello uterino en pacientes jóvenes cuyas madres utilizaron este medicamento durante el embarazo. Pueden aumentar el riesgo de cáncer de endometrio, efecto que depende de la dosis y el tiempo de uso, se reduce cuando se utilizan bajas dosis en forma cíclica o cuando se asocian progestágenos.

Pueden inducir un discreto aumento de los triglicéridos en plasma y del contenido de colesterol en la bilis que favorece la formación de litiasis y la enfermedad de la vesícula biliar.

Usos. Los principales son contracepción hormonal y terapia hormonal posmenopáusica. Otros incluyen, fallo en el desarrollo ovárico (disgenesia gonadal e hipopituitarismo); cáncer de próstata con el tratamiento paliativo del carcinoma avanzado; hemorragia uterina disfuncional, en casos de sangrado agudo se emplean los estrógenos a altas dosis por vía i.v. con el objetivo de producir rápida proliferación del endometrio; dismenorrea (se prefieren los AINE que inhiben la síntesis de prostaglandinas y los agentes que suprimen la ovulación como los contraceptivos orales combinados 'COC'. En la actualidad no se prescriben los estrógenos solos para el tratamiento de este trastorno) y cáncer de mama (como tratamiento paliativo en el carcinoma inoperable, avanzado y metastásico en hombres seleccionados y mujeres posmenopáusicas.

Contraindicaciones. Los estrógenos se contraindican en embarazo, neoplasias estrógeno dependiente, enfermedad hepática y trastornos tromboembólicos.

Preparados, vías de administración y dosis. Estrógenos conjugados, tabletas de 0,3; 0,625; 0,9, 1,25 y 2,5 mg, v.o.Vial de 25 mg, i.v. Crema 0,0625 %, vía: tópica (vagina).

La dosis depende del uso terapéutico: ejemplos, hipogonadismo femenino entre 0,3 y 0,625 mg diarios durante 3 semanas dejando una semana libre en el mes (cíclico); hemorragia uterina disfuncional, 25 mg, vía i.v. o i.m. cada 4 h hasta que cese el sangrado y cáncer de próstata entre 1,25 y 2,5 mg 3 veces al día.

Estradiol, tabletas de 0,5, 1 y 2 mg, v.o.

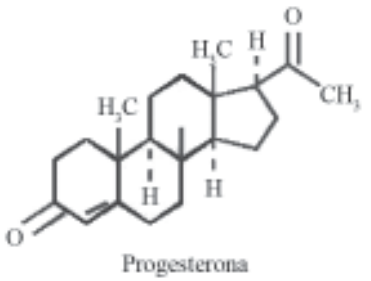
Sistemas que liberan 0,025; 0,05; 0,075 y 0,1 mg en 24 h (parches transdémicos).

Cipionato de estradiol ámpulas que contienen 5 mg/mL, vía parenteral.

Etinilestradiol, tabletas de 0,02 y 0,05 mg, v.o., la dosis depende del uso terapéutico.

Progestágenos

Incluye a la progesterona natural (Fig. 18.3) y compuestos sintéticos con actividad progestacional.



Progesterona

Fig. 18.3. Progesterona. Estructura química.

La progesterona es secretada por el cuerpo lúteo en la segunda mitad del ciclo menstrual, una pequeña parte se sintetiza en los testículos, corteza adrenal y placenta. Dentro de los progestágenos sintéticos se distinguen 2 grupos:

1. Agentes similares a la progesterona: progesterona, caproato de hidroxiprogesterona y acetato de medroxiprogesterona.
2. Agentes similares a la 19-nortestosterona: noretindrona, noretinodrel, norgestrel, desogestrel y norgestimato.

Historia

En 1933 Corner y Allen aislaron la hormona y la llamaron "progestin", al año siguiente varios grupos europeos aislaron el compuesto y lo denominaron "lúteo-esterona", sin conocer el primer nombre. Esta diferencia en la nomenclatura se solucionó en 1935 en Londres, gracias al famoso farmacólogo británico Sir Henry Dale que convenció a todas las partes de utilizar el nombre "progesterona" que incorporaba elementos de las dos designaciones anteriores. En la década de 1950 se obtuvieron los compuestos derivados de la 19-nortestosterona.

Acciones farmacológicas y fisiológicas. Sistema reproductor. Desarrolla un endometrio secretor y la declinación abrupta de su secreción al final del ciclo menstrual provoca el inicio de la menstruación. También produce modificaciones en el moco cervical que se torna escaso, más viscoso, menos alcalino y constituye un medio hostil para los espermatozoides. La progesterona suprime la menstruación, la contractilidad uterina y es muy importante para mantener el embarazo. En la glándula mamaria, junto a los estrógenos, permite la proliferación de los acinos glandulares.

Sistema nervioso central. Producen aumento de la temperatura corporal durante la ovulación y tiene una acción hipnótica y depresora del sistema nervioso.

Efectos metabólicos. Aumenta las cantidades basales de insulina y después de la ingestión de carbohidratos, la administración prolongada de norgestrel puede disminuir la tolerancia a la glucosa.

La progesterona y compuestos similares producen modesta o ninguna disminución de HDL mientras que los derivados de la 19-nortestosterona causan una reducción más marcada de HDL, lo que está relacionado con sus efectos androgénicos. Causan disminución de la reabsorción de sodio en los túbulos renales que puede aumentar la secreción de mineralocorticoides en la corteza adrenal.

Mecanismo de acción. Actúa por un mecanismo similar al de otras hormonas. Se une a un receptor intranuclear e interactúa con una secuencia específica del ADN para regular la expresión de genes determinados. La acción previa de los estrógenos garantiza un adecuado número de receptores para la progesterona.

Farmacocinética. La progesterona es empleada en inyección i.m. porque no es activa por v.o., ya que sufre un importante efecto del primer paso. En plasma se une a la albúmina y a la globulina de unión a corticoesteroides, se metaboliza en el hígado, y los productos, pregnanolona y pregnadiol, son conjugados con ácido glucurónico y eliminados por la orina. La medroxiprogesterona, la hidroxiprogesterona y el megestrol pueden administrarse por v.o.

Los derivados de la 19-nortestosterona tienen buena actividad por v.o., se unen en plasma a la globulina de unión a sexoesteroides, su metabolismo es hepático y se eliminan como metabolitos conjugados en la orina.

El $t_{½}$ varía en dependencia del preparado, es de 5 min para la progesterona, de 12 y 16 h para norgestrel y gestodene respectivamente y 24 h para la medroxiprogesterona.

Efectos indeseables. Utilizados en dosis bajas carecen prácticamente de efectos indeseables, las dosis superiores se asocian a reacciones adversas como náuseas, vómitos y retención de líquidos. Se describen débiles efectos androgénicos para los derivados de la 19-nortestosterona.

Usos. El principal es en la contracepción hormonal, solos o combinados con estrógenos. Otros incluyen la terapia hormonal sustitutiva asociado a los estrógenos (ver menopausia); dismenorrea; endometriosis, aunque el primer paso debe ser el empleo de los COC, con los progestágenos solos se han obtenido buenos resultados; hemorragia uterina disfuncional y cáncer endometrial, los principales agentes empleados son megestrol y medroxiprogesterona.

Contraindicaciones. Al igual que los estrógenos, los progestágenos, se contraindican en pacientes con antecedentes de trastornos tromboembólicos. Se evitará su uso en los casos en que pueda ser agravado el estado del paciente por la retención de líquidos; debe descartarse la posibilidad de embarazo antes de comenzar el tratamiento debido al riesgo potencial de masculinización de fetos femeninos.

Preparados, vías de administración y dosis. Progesterona: ámpulas que contienen 25 o 50 mg/mL, i.m. Caproato de hidroxiprogesterona,ámpulas que contienen 125 o 250 mg en 2 mL, i.m. Acetoxiprogesterona,tabletas de 5 mg, v.o. edroxiprogesterona, tabletas que contienen 5 mg de acetato de medroxiprogesterona, v.o. Noretisterona, tabletas de 0,35 mg v.o. Las dosis varían en dependencia del uso clínico, por ejemplo: dismenorrea: acetato de medroxiprogesterona de depósito 150 mg cada 3 meses; endometriosis: acetato de medroxiprogesterona 30 o 40 mg diarios v.o. y acetato de medroxiprogesterona de depósito 150 mg cada 3 meses; hemorragia uterina disfuncional, inicialmente puede emplearse acetato de medroxiprogesterona 10 mg durante 5 a 10 días por v.o. Habitualmente es necesario emplear 10 mg durante 10 o 12 días cada mes.

Contraceptivos hormonales

Historia

En 1956 se demostró que el noretinodrel suprimía la ovulación y este fue el paso previo a la realización, en 1958, de la primera prueba clínica con una combinación de 10 mg de noretinodrel y 150 g de mestranol que se comercializó como COC a partir de 1960.

Informes relacionados con el riesgo de trastornos tromboembólicos en las usuarias de los COC con alto contenido de estrógenos llevaron a la reducción de la dosis de este esteroide a 50 g o menos. Estudios posteriores sugirieron la asociación entre la cantidad de progestágeno en estas preparaciones y las enfermedades cardíacas, lo que condujo al uso de la dosis más baja posible de ambas hormonas.

En este período se comercializan los preparados secuenciales (algunos ya retirados del mercado), la minipíldora y los progestágenos de acción prolongada.

También se introducen los progestágenos de tercera generación (desogestrel y gestodene) más potentes y con menos efectos androgénicos, pero los informes

sobre su relación con trombosis venosa han limitado su utilización en la actualidad.

Clasificación

Los contraceptivos hormonales pueden clasificarse en:

1. Contraceptivos orales combinados (estrógenos y progestagénos).
2. Progestágenos solos.

Contraceptivos orales combinados

Son utilizados por más de 70 millones de mujeres en el mundo y tienen una eficacia de 97 a 98 %.

Los estrógenos más utilizados en estas formulaciones son: etinilestradiol y mestranol y los progestágenos pueden ser: noretindrona, levonorgestrel, etinodiol, desogestrel y norgestimato.

El contenido de estrógeno es de 50 g o menos mientras que la cantidad de progestágenos es variable debido a la potencia diferente de los preparados usados, pero también es baja. Estas tabletas se ingieren a partir del quinto día del ciclo menstrual durante 21 días, seguido por un intervalo libre o en el que se incluyen 7 tabletas con ingredientes inertes o fumarato ferroso. En algunos casos se sugiere comenzar desde el primer día para disminuir el riesgo de ovulación temprana.

Se conocen 3 tipos de contraceptivos orales combinados:

1. Monofásicos: combinación fija estrógeno-progestágeno disponible en 2 formas diferentes de acuerdo con la cantidad de estrógeno:
   a) Preparados que contienen 50 g de etinilestradiol o su equivalente.
   b) Preparados que contienen menos de 50 g de estrógeno (usualmente entre 20 y 35 g), denominados de bajo contenido hormonal y primera elección en la actualidad.
2. Bifásicos: contienen menos de 50 g de estrógeno y 2 niveles de dosis de progestágenos.
3. Trifásicos: contienen menos de 50 g de estrógeno y 3 niveles de dosis de progestágenos.

Mecanismo de acción. Actúan al inhibir la ovulación en forma sinérgica, el estrógeno inhibe la secreción de FSH e impide el desarrollo de los folículos ováricos mientras que el progestágeno suprime el pico preovulatorio de LH.

Adicionalmente tienen otros efectos que contribuyen a su eficacia, ambos compuestos producen alteraciones en el transporte del óvulo en las trompas y cambios en el endometrio que dificultan la nidación. Además el progestágeno modifica las características del moco cervical e impide el paso de los espermatozoides (Fig. 18.4).

Farmacocinética. Los COC generalmente son bien absorbidos en el TGI, se distribuyen ampliamente en el organismo, su metabolismo es en el hígado y la mucosa gastrointestinal y se eliminan por la orina y las heces fecales, principalmente en forma de metabolitos conjugados.

Efectos indeseables. Son dosis dependiente y su incidencia es mínima con los preparados de bajo contenido hormonal. A menudo se manifiestan durante el primer ciclo, pero disminuyen o desaparecen después de 3 o 4 ciclos.

Tracto gastrointestinal. Las náuseas son el efecto adverso más frecuente, se recomienda tomar la tableta al acostarse para disminuir su incidencia. Otras reacciones incluyen vómitos, dolor abdominal y gingivitis.

Dermatológico. Cloasma y acné, este último puede mejorar en algunas pacientes como resultado de la acción de los COC en las glándulas sebáceas. También se describen otros efectos indeseables menos comunes como *rash*, urticaria, eritemas, prurito, hirsutismo y alopecia.

Cardiovascular. La mayoría de los efectos adversos fueron descritos para los preparados de alto contenido hormonal.

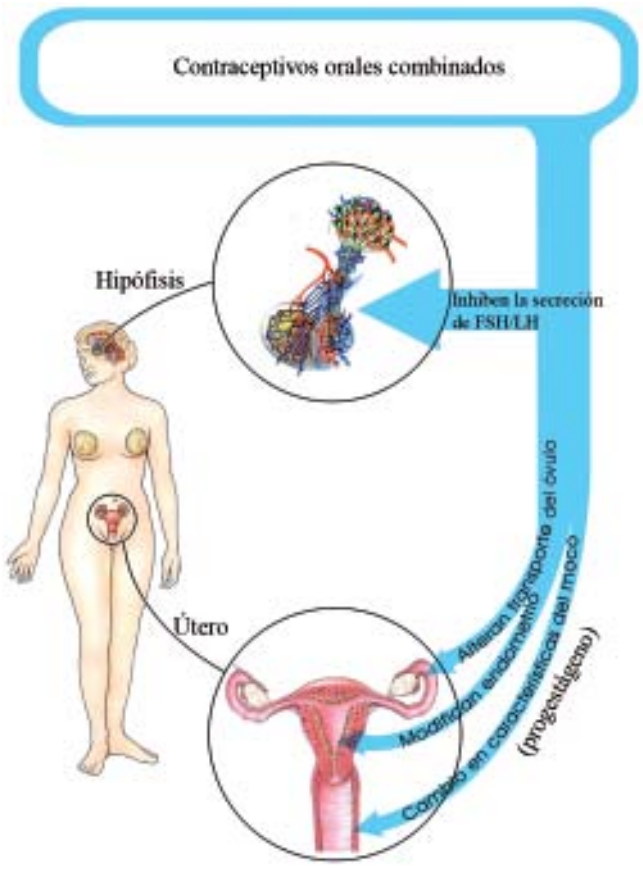


Fig. 18.4. Mecanismo de acción de contraceptivos orales combinados.

Hipertensión arterial. Puede aumentar la presión arterial, el mecanismo preciso no está claro pero se sabe que el riesgo es superior a medida que aumenta el tiempo de uso de las tabletas, en mayores de 35 años e hipertensas conocidas, con antecedentes de toxemia o elevación de la presión arterial durante el embarazo.

Fenómenos tromboembólicos. El riesgo de tromboembolismo entre las usuarias de COC con 30 o 35 g de etinilestradiol es 4 veces mayor que en las mujeres que no los consumen. Son particularmente susceptibles las fumadoras, mayores de 35 años, con antecedentes de trombosis o con algún trastorno hereditario de la coagulación como la mutación en el factor V.

Por otro lado, los resultados de varios estudios comparativos y meta-análisis indican que el uso de COC que contienen progestágenos de tercera generación (desogestrel y gestodeno) se asocia con un mayor riesgo (1,7 veces) de trombosis venosa que el empleo de los preparados que contienen progestágenos convencionales (noretindrona y levonorgestrel).

Infarto agudo del miocardio. El aumento del riesgo de infarto agudo del miocardio está asociado a la presencia de otros factores de riesgo coronario como el hábito de fumar, HTA, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y obesidad.

Accidentes vasculares encefálicos (AVE). El riesgo es superior en las usuarias mayores de 35 años, fumadoras e hipertensas.

Otros. Retención de líquidos y edemas.

Endocrinometabólico. Pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Con el empleo de los preparados de bajo contenido hormonal no se describen cambios significativos en el colesterol total o el perfil de lipoproteínas, solo un ligero aumento en los triglicéridos.

Genitourinario. Los efectos indeseables más comunes son las alteraciones en el sangrado menstrual tales como hemorragia y amenorrea. Otras reacciones menos frecuentes son galactorrea, aumento del tamaño de fibromas uterinos y mayor incidencia de vaginitis por *Candida albicans.*

Sistema nervioso. Depresión mental, cambios en la libido, cefalea (cefalea migrañosa), mareos, ansiedad, fatiga e irritabilidad.

Otros. Dolor y aumento de tamaño de las mamas, menor con formulaciones de bajo contenido de estrógenos. Pueden precipitar o exacerbar un LES y una porfiria en su forma hepática.

Cáncer. Con el uso de las formulaciones modernas no se evidencia una extensa asociación entre el empleo de COC y el cáncer. Estos medicamentos disminuyen la incidencia de cáncer endometrial y de ovario, efecto que persiste hasta 15 años después de suspenderlo. En el presente no existen evidencias que puedan apoyar la posible relación con el cáncer de cuello uterino. Muchos estudios han sugerido un aumento del riesgo de cáncer de mama en subgrupos específicos, pero es necesario realizar estudios adicionales para evaluar esta asociación. Resultados publicados recientemente no indican que exista relación entre el uso de COC y el cáncer de mama. Los tumores hepáticos benignos y malignos se han relacionado con estos medicamentos pero su presentación es muy rara en las poblaciones estudiadas.

Interacciones. La eficacia de los COC puede disminuir si se asocian a medicamentos inductores de las enzimas microsomales hepáticas que aumentan el metabolismo de estrógenos y progestágenos. Por esta razón debe emplearse otro método anticonceptivo en las pacientes que reciben rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, fenilbutazona, fenitoína y primidona.

Los antimicrobianos como ampicilina, cloranfenicol, neomicina, nitrofurantoína, penicilina V, sulfonamidas y tetraciclinas, alteran la flora bacteriana en el TGI y pueden disminuir o eliminar la circulación enterohepática de los COC.

Se contraindican asociados a troleandomicina porque puede aumentar el riesgo de ictericia colostática.

Se sugiere que los COC disminuyen el metabolismo del primer paso del metoprolol, así como el metabolismo oxidativo de algunas BZD como diazepam y clorodiazepóxido mientras que aumentan el de otras BZD (lorazepam y oxazepam).

Aumentan el efecto antiinflamatorio de la hidrocortisona y se ha propuesto que pueden disminuir el metabolismo hepático y alterar la unión a proteínas plasmáticas de los glucocorticoides.

Usos. Es principal es prevenir el embarazo, pero también pueden utilizarse en endometriosis, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional e hirsutismo.

Contraindicaciones. Absolutas. Embarazo, tromboflebitis o trastornos tromboembólicos

Accidente vascular encefálico, infarto agudo, cáncer de mama, sangramiento anormal no diagnosticado, neoplasia estrógeno dependiente, fumadoras (más de 15 cigarrillos diarios), mayores de 35 años, tumor benigno o maligno de hígado e hiperlipidemia congénita.

Relativas. Migraña o cefalea recurrente, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad de la vesícula biliar, colestásis durante el embarazo, hepatitis activa o mononucleosis, siclemia, lactancia y depresión significativa.

Efectos beneficiosos de los contraceptivos orales combinados. Disminuyen la incidencia de períodos irregulares y sangrados intermenstruales; reducen la pérdida de hierro y la anemia por esta causa; mejoran la dismenorrea, tensión premenstrual y acné; disminuyen la incidencia de quistes de ovario y enfermedad fibroquística benigna de la mama; se les invoca un efecto protector frente al cáncer de ovario y endometrio que persiste hasta 15 años después de suspender el uso; reducen el riesgo de salpingitis y embarazo ectópico y evitan un embarazo no deseado y disminuye la mortalidad materna.

Preparados. Monofásicos. 35 g de etinilestradiol + 1 mg noretindrona, 30 g de etinilestradiol + 0,15 mg de levonorgestrel y 0,05 mg de mestranol + 1 mg de noretisterona.

Bifásicos. 35 g de etinilestradiol + 0,5 mg de noretindrona (días 1-10) y 35 g de etinilestradiol + 1 mg de noretindrona (días 11-21).

Trifásicos. 35 g de etinilestradiol + 0,18 mg de norgestimato (días 1-7), 35 g de etinilestradiol + 0,215 mg de norgestimato (días 8-14) y 35 g de etinilestradiol + 0,25 mg de norgestimato (días 15-21).

Progestágenos solos

Su eficacia es menor que la de los COC, se estima que tienen una efectividad de 96 a 97,5 %.

Mecanismo de acción. Los progestágenos producen modificaciones en el moco cervical que impiden la entrada de los espermatozoides, ocasionan cambios en el endometrio que dificultan la implantación y alteran la motilidad y secreciones de las trompas uterinas que interfieren con el transporte del óvulo. Aunque pueden inhibir la ovulación, los efectos de bajas dosis de progestágenos son inconsistentes para este efecto.

Minipíldora. Se utiliza por v.o. y contienen bajas dosis de progestágenos, a diferencia de los preparados combinados se administra diariamente a partir del primer día de la menstruación sin interrupción. Las reacciones indeseables más frecuentes son amenorrea y sangrados irregulares, los que disminuyen progresivamente, son de interés los efectos que causan en el perfil lipídico por su relación con manifestaciones adversas del aparato cardiovascular.

Inyectables de acción prolongada. Se emplean el acetato de medroxiprogesterona y el enantato de noretisterona en inyección i.m. cada 3 meses. Constituyen un método efectivo y la tasa de embarazos es de 0,3 por cada 100 mujeres durante el primer año de uso aunque puede ser mayor si se retrasa alguna inyección. Los efectos secundarios más comunes son las irregularidades menstruales (sangrado y amenorrea), aumento de peso que puede ser de 1 a 2 kg por año y disminución de la fertilidad durante varios meses después de finalizar el tratamiento, esta demora es mayor en relación con COC, dispositivos intrauterinos, condones y otros.

Implantes subcutáneos. Este método es empleado por aproximadamente 3 millones de mujeres en el mundo. El levonorgestrel por vía s.c. permite la liberación lenta del progestágeno y logra una acción contraceptiva durante 5 años. La tasa de embarazos es de 0,1 por cada 100 mujeres en el primer año de uso y puede llegar hasta 1,6 después de 5 años. Los efectos adversos más frecuentes son sangrado irregular, amenorrea, períodos irregulares y cefalea. Los de menor incidencia incluyen cambios en el apetito, ganancia o pérdida de peso, dolor e irritación en el sitio de inyección, galactorrea, depresión y náuseas.

Ventajas de los contraceptivos de progestagenos solos:

1. Son seguros durante la lactancia.
2. Pueden emplearse en pacientes con siclemia o fibromas uterinos.

Contraindicaciones. Los contraceptivos hormonales de progestágeno solo, se contraindican en las mismas situaciones que los COC, excepto en la lactancia y siclemia.

Preparados. Minipíldora 0,35 mg de noretindrona y 0,075 mg de norgestrel; inyectables de acción prolongada 150 mg de acetato de medroxiprogesterona e implantes subcutáneos 216 mg de levonorgestrel en 6 cápsulas (36 mg cada una).

Otros contraceptivos hormonales

Los preparados orales combinados que contienen un estrógeno (etinilestradiol) y un antiandrógeno (ciproterona yclormadinona) son compuestos utilizados preferentemente en mujeres que padecen acné, especialmente en sus formas más acentuadas, alopecia androgénica e hirsutismo, alteraciones que se benefician con el empleo de los antiandrógenos. Su forma de empleo es similar a la de los COC y las características de los antiandrógenos se describen más adelante en este capítulo (ver terapia hormonal).

Los parches anticonceptivos transdémicos compuestos por estrógenos y progestágenos fueron aprobados por la FDA en el año 2002, colocado en el abdomen se reemplaza semanalmente durante las 3 primeras semanas de cada ciclo, posee igual efectividad que los COC y su principal ventaja es la duración del efecto por 7 días.

Contracepción de emergencia

Se utiliza después de un coito sin protección para prevenir un embarazo no deseado. El mecanismo para evitar el embarazo no es bien conocido pero es posible que sea debido a alteraciones en el transporte del óvulo en la trompa o el desarrollo de cambios en el endometrio que impiden la nidación. Debido a la frecuencia de reacciones adversas y las altas dosis requeridas, este método no debe emplearse como rutina por lo que se reserva para situaciones de emergencia (incesto, violación, etc.).

Regímenes más utilizados:

1. Método Yuzpe: 100 g de etinilestradiol + 1 mg de norgestrel. Se administran 2 tabletas (cada una contiene 50 g de etinilestradiol + 0,5 mg de norgestrel) dentro de las 72 h que siguen a un coito sin protección seguidas por una segunda dosis 12 h más tarde. Su uso se asocia a frecuentes náuseas y vómitos que pueden provocar la expulsión de las tabletas.
2. Tabletas de progestágeno solo: 750 g de levonorgestrel. Se administra una tableta (levonelle-2) dentro de las 72 h que siguen a un coito sin protección seguidas por una segunda tableta 12 h más tarde. Los resultados obtenidos en un metaanálisis realizado indican que este método es más efectivo y mejor tolerado que el anterior.

Terapia hormonal

En la actualidad ha quedado bien establecida la relación existente entre el SNC-hipotálamo-hipófisis-gonadas, lo que ha permitido el desarrollo de sustancias hormonoactivas con acciones a diferentes niveles de este eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.

El control hormonal del sistema reproductivo en ambos sexos involucra a los sexoesteroides gonadales, péptidos hipotálamicos y las gonadotropinas producidas en la hipófisis anterior.

Estas hormonas y sus antagonistas se han utilizado satisfactoriamente en la contracepción hormonal, infertilidad, menopausia y climaterio masculino, aportan beneficios importantes en algunas neoplasias como el cáncer de mama, endometrio y próstata. Constituyen el principal tratamiento del hipogonadismo en ambos sexos y tienen un lugar definido en la terapéutica de la endometriosis, hemorragia uterina disfuncional y síndrome premenstrual.

En este capítulo se exponen la farmacología y aplicaciones clínicas de estos medicamentos. Las principales indicaciones de la terapia hormonal se exponen en la tabla 18.1.

Antiestrógenos

Los más conocidos son tamoxifeno y clomifeno, ambos compiten con los estrógenos naturales por la unión a los receptores en los tejidos diana y poseen actividad estrogénica y antiestrogénica.

El tamoxifeno se une al receptor para estrógenos en el núcleo pero produce pequeña o ninguna estimulación de la transcripción. Tiene una acción antiestrogénica en la mama mientras que sus efectos en los lípidos plasmáticos, hueso y endometrio son de tipo estrogénico.

Tabla 18.1. Indicaciones de la terapia hormonal

Indicación	Terapia hormonal
Contracepción hormonal	Estrógenos, progestágenos, antiprogestágenos y antiandrógenos
Terapia hormonal sustitutiva (menopausia y climaterio masculino)	Estrógenos, progestágenos, andrógenos y antiandrógenos
Hipogonadismo	Estrógenos, andrógenos y gonadotropina coriónica humana
Pubertad precoz	Antiandrógenos, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas y danazol
Endometriosis	Hormona liberadora de gonadotropinas, contraceptivos orales, progestágenos y danazol
Infertilidad	Antiestrógenos, gonadotropinas, agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas
Cáncer de mama	Antiestrógenos, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas y andrógenos
Cáncer de próstata	Estrógenos, antiandrógenos, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas
Cáncer de endometrio	Progestágenos
Hemorragia uterina disfuncional	Estrógenos, progestágenos y contraceptivos orales
Dismenorrea	Progestágenos y contraceptivos orales

Parte de la acción anticancerosa de este compuesto se debe a que regula la actividad de una citoquina (TGF-), asociada con la progresión de la malignidad del proceso neoplásico. La regulación de esta citoquina también es importante en el control del balance entre la formación y la resorción ósea y pudiera explicar el efecto beneficioso de la terapia con tamoxifeno en la osteoporosis.

Produce efectos adversos similares a los estrógenos pero menos intensos. Es muy efectivo en algunos casos de cáncer de mama e incluso puede jugar un papel importante en la prevención de esta enfermedad. También posee efectos cardioprotectores relacionados probablemente con sus acciones en los lípidos plasmáticos.

Un aspecto importante en la actualidad es la existencia de células de cáncer de mama resistentes al tamoxifeno lo que ha llevado al estudio de nuevas moléculas.

El clomifeno se opone al mecanismo de retroalimentación negativa de los estrógenos endógenos, aumenta la liberación de gonadotropinas e induce la ovulación, su principal uso es en el tratamiento de la infertilidad causada por anovulación. Las características de este medicamento se discuten ampliamente más adelante en este capítulo (ver Infertilidad).

Existen otros antiestrógenos como toremifeno, draloxifeno, idoxifeno y raloxifeno pero la experiencia clínica es más limitada en relación con estos compuestos. Otro grupo importante son los antiestrógenos puros en fase de investigación aun, las ventajas clínicas de este grupo son el bloqueo completo hormonal que conlleva la rápida y duradera remisión tumoral (cáncer de mama) y un mejor perfil de reacciones adversas debido a la ausencia de actividad de tipo estrogénica.

Antiprogestágenos

Mifepristona (Fig. 18.5), antiprogestágeno disponible para el uso clínico en países europeos desde 1988, se ha empleado como alternativa de la cirugía para la terminación del embarazo.

Acciones farmacológicas. Al inicio del embarazo causa ruptura de la decidua y desprendimiento del

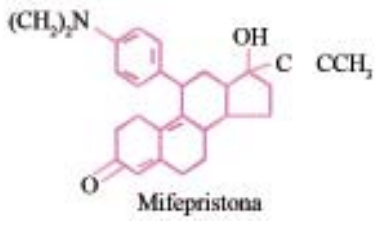


Fig. 18.5. Mifepristona. Estructura química.

embrión, acompañado de reducción de la secreción de gonadotropina coriónica y progesterona endógena. Sensibiliza al miometrio a las acciones contráctiles de las prostaglandinas e induce modificaciones en el cuello uterino que facilitan la expulsión del blastocito.

En la fase folicular del ciclo menstrual puede retardar la ovulación, mientras que al final de la fase lútea impide el desarrollo de un endometrio secretor.

Posee además acciones antiglucocorticoides en altas concentraciones y débil actividad antiandrogénica.

Mecanismo de acción. Actúa como un antagonista competitivo de los receptores para la progesterona, aunque también posee propiedades agonistas y se comporta como un agonista parcial.

Farmacocinética. Se absorbe bien cuando se administra por v.o. y es extensamente metabolizado en el hígado principalmente por la isoenzima 3A4 del sistema enzimático citocromo P-450. El medicamento y sus metabolitos se excretan fundamentalmente por las heces fecales y una pequeña cantidad por la orina.

Efectos indeseables. El reporte de reacciones adversas es infrecuente, pero se han descrito algunas como: sangramiento abundante, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y fatiga. Con menor frecuencia se ha informado que puede causar escalofríos, fiebre, infecciones virales, vaginitis, dispepsia, insomnio y anemia. El uso combinado con misoprostol por v.o. está asociado con complicaciones cardiovasculares.

Interacciones. Los fármacos inductores o inhibidores de las enzimas hepáticas pueden modificar el metabolismo de mifepristona, pero no se dispone de estudios específicos hasta la fecha.

Usos. Aprobado para el uso en la inducción del aborto en el primer trimestre del embarazo asociado a prostaglandinas (gemeprost intravaginal, misoprostol oral y sulprostone i.m.), esta combinación tiene una efectividad aproximada de 95 a 99 %.

También se ha empleado como anticonceptivo poscoito en dosis única y algunos estudios señalan que es ligeramente más efectiva que las altas dosis de estrógenos-progestágenos, a menudo utilizadas.

Contraindicaciones. Mifepristona está contraindicado en antecedentes de sangrado uterino, embarazo ectópico, insuficiencia corticoadrenal no tratada, porfiria y tumor anexial.

Debe utilizarse con mucha precaución en pacientes con HTA, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus insulinodependiente, insuficiencia hepática o renal y enfermedades respiratorias crónicas.

Preparados, vías de administración y dosis. Mifepristona, tabletas de 200 mg v.o., dosis recomendada de 600 mg, seguida de 400 g de misoprostol 2 días después.

Andrógenos

La testosterona es el principal andrógeno natural y es sintetizado en las células de Leydig de los testículos bajo la influencia de la LH, una pequeña cantidad es producida en los ovarios y en la corteza adrenal. Se sintetiza a partir del colesterol y la dehidroepiandrosterona y la androstenediona son sus precursores.

Los andrógenos sintéticos pueden ser:

1. Ésteres de la testosterona: propionato, enantato y cipionato de testosterona.
2. Derivados de 17-alquiltestosterona: metiltestosterona, fluoximesterona y oximetazolona.
3. Esteroides anabólicos: metandienona y nandrolona.

Acciones farmacológicas y fisiológicas. Sistema reproductor. Estimulan el desarrollo y diferenciación de estructuras como el epídidimo, vesículas seminales, próstata y pene, desde la vida fetal. Son responsables de los cambios que ocurren en el varón durante la pubertad como consecuencia de la modificación de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Son necesarios para mantener la espermatogénesis y la libido en el adulto.

Efectos anabólicos. Estimulan el anabolismo proteico, efecto más pronunciado en el hipogonadismo, los niños y las mujeres. Aumentan las masas musculares esqueléticas y producen un balance positivo para el nitrógeno, potasio, calcio, fosfatos, sulfatos y cloruros. Aceleran el cierre de las epífisis, pero el aumento de las concentraciones de andrógenos en los niños puede provocar cierre prematuro de las epífisis. Estos efectos anabólicos se acompañan de retención de agua y sodio.

Efectos en la mujer. En dosis altas o prolongadas pueden producir virilización, inhiben secreción de gonadotropinas hipofisarias y causan amenorrea. Dosis más bajas tienen una acción progestacional.

Otros. Aumentan la producción de eritrocitos, probablemente debido a que estimulan la secreción de eritropoyetina.

Mecanismo de acción. La testosterona es convertida en los tejidos diana en dihidrotestosterona por la acción de la 5-alfa-reductasa, se une a un receptor en el citoplasma y pasa al núcleo donde el complejo hormona-receptor es unido a una secuencia específica de nucleótidos y aumenta la síntesis de ARN y proteínas específicas.

Farmacocinética. La testosterona administrada por v.o. es rápidamente metabolizada en el hígado, no sucede así cuando se emplea la vía sublingual o rectal Los ésteres de testosterona se absorben lentamente cuando se administran en inyección i.m. Se une extensamente las proteínas plasmáticas, principalmente a la globulina de unión a los sexoesteroides. El $t_{½}$ de la testosterona es de 10-20 min. Es inactivada en el hígado por la conversión en androstenediona que posee una débil actividad androgénica y otros metabolitos. La excreción es principalmente por la orina y en menor grado por las heces fecales. Los compuestos sintéticos se metabolizan más lentamente y algunos se excretan sin cambios en la orina.

Efectos indeseables. Efectos virilizantes. En las mujeres puede provocar acné, cambios en la voz, crecimiento de vello facial, hirsutismo, hipertrofia del clítoris, amenorrea y otros trastornos menstruales que pueden ser irreversibles con el tratamiento continuo. En los hombres con hipogonadismo se observan erecciones mantenidas, en los niños causa virilización y alteración del crecimiento óseo, y utilizados durante el embarazo puede provocar masculinización de fetos hembras. La administración continua en hombres sanos provoca azoospermia, efecto descrito también para los esteroides anabólicos.

Efectos feminizantes. Se deben a la conversión en estrógenos de tejidos extraglandulares y son importantes y severos en niños y hombres con enfermedades hepáticas. El más importante es la ginecomastia.

Efectos tóxicos. Administrados a altas dosis o en presencia de otras enfermedades como cirrosis hepática, hipoproteinemia, insuficiencia cardíaca y renal pueden provocar edemas. Los compuestos 17 alfa-alquílicos como la metiltestosterona causan colestásis intrahepática, ictericia y alteración de las pruebas funcionales hepáticas; la severidad depende de la dosis y la duración de la terapia. Estos efectos no se describen con el uso de los ésteres de la testosterona por vía i.m., por tanto se prefieren estos últimos. Tambien se ha reportado que el uso prolongado de los compuestos 17 alfa-alquílicos puede inducir adenocarcinoma hepático.

Otros efectos adversos. Incluyen modificaciones en las cantidades de las lipoproteínas, disminuyen HDL y producen aumento de la LDL. Aumentan la actividad fibrinolítica del plasma y pueden provocar hemorragias si se utilizan asociados a medicamentos anticoagulantes. Provocan hipercalcemia especialmente en pacientes con carcinoma avanzado de la mama.

Usos. Los andrógenos se utilizan en terapia hormonal sustitutiva en el hipogonadismo, fundamentalmente ésteres de la testosterona, el uso de los compuestos alquilados está limitado al tratamiento del edema angioneurótico o la terapia a corto plazo en pacientes con enfermedades graves; cáncer de mama, tratamiento paliativo del carcinoma avanzado e inopera-

ble de la mama; anemias refractarias, efectivos en el tratamiento de aplasia medular, mielofibrosis y anemia de la insuficiencia renal aunque se ha sustituido por la eritropoyetina recombinante; edema angioneurótico y para mejorar la forma atlética, se emplean los esteroides anabólicos de forma ilegal.

Contraindicaciones. La terapia con andrógenos está contraindicada en el embarazo, cáncer de próstata, hepatocarcinoma y enfermedad renal o cardiovascular.

Preparados, vías de administración y dosis. Testosterona i.m.; cipionato, inyectable que contiene 100 y 200 mg/mL; enantato, inyectable que contiene 200 mg/mL.; propionato, inyectable que contienen 25 y 200 mg/mL, s.c.

Implantes de testosterona, pellets que contienen 75 mg sublingual; metiltestosterona, tabletas de 5 mg v.o.; fluoximesterona, tabletas de 2 y 5 mg las dosis son variables y deben individualizarse de acuerdo con las características de cada paciente por ejemplo: hipogonadismo (de 10 a 25 mg de testosterona 2 o 3 veces a la semana, entre 50 y 400 mg de cipionato o enantato de testosterona cada 2 o 4 semanas y testosterona s.c.entre 150 y 450 mg cada 3 meses) y cáncer de mama (de 200 a 400 mg de cipionato o enantato de testosterona cada 2 o 4 semanas).

Antiandrógenos

Ciproterona es un derivado de la 17-hidroxiprogesterona con débil actividad progestacional, que posee una potente actividad antiandrogénica y se comporta como un agonista parcial de los andrógenos a nivel de sus receptores.

Puede ocasionar disminución de la libido, modificaciones del peso corporal, inhibición de la espermatogénesis e infertilidad. También se han reportado otros efectos indeseables como ginecomastia a veces con galactorrea, mastodinia, cambios vasomotores y de la tensión arterial.

Su uso está contraindicado en el embarazo, lactancia, enfermedad hepática avanzada, antecedentes de tromboembolismo y depresión crónica. Debe utilizarse con precaución en los pacientes diabéticos.

Sus principales indicaciones son en el tratamiento del cáncer de próstata asociado a los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH), la pubertad precoz en hombres, acné e hirsutismo en mujeres y en los estados de hipersexualidad en hombres con una conducta sexual inadecuada.

Se describen resultados satisfactorios cuando se emplea en combinación con estrógenos como contraceptivo hormonal para adolescentes con acné y efectos beneficiosos en la terapia hormonal sustitutiva.

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo, con estructura y características farmacológicas similares a bicalutamida y nilutamida, es muy potente que actúa como un antagonista competitivo de los receptores para andrógenos en tejidos como la próstata, vesículas seminales y corteza adrenal. Como resultado de su administración en los pacientes con cáncer de próstata, se produce detención del crecimiento o regresión del tumor debido a que inhibe la síntesis de ADN y proteínas dependientes de andrógenos.

Los principales efectos adversos son disminución de la libido, impotencia, diarreas, oleadas de calor y ginecomastia. Su uso se contraindica en la enfermedad hepática avanzada, embarazo, hiperbilirrubinemia, déficit de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa y metahemoglobinemia.

Es altamente eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata junto a los agonistas de LHRH, lo que permite inhibir la estimulación androgénica y la excerbación de los síntomas que ocurre durante el primer mes de tratamiento con agonistas de LHRH.

Finasterida inhibe la 5-alfa reductasa y reduce la producción de dihidrotestosterona. Es especialmente útil en el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática por sus efectos beneficiosos en el volumen de la próstata y el flujo urinario (ver Hiperplasia benigna prostática).

En la tabla 18.2 se exponen los principales usos, preparados y dosis de los antiandrógenos mencionados.

Danazol

Derivado de la testosterona con actividad antiandrogénica y antiestrogénica, útil en el tratamiento de varios trastornos en los que resulta beneficioso disminuir la producción de hormonas sexuales.

Acciones farmacológicas. Posee propiedades antiestrogénicas, anabólicas y efectos androgénicos débiles, estos últimos relacionados con la dosis.

En la mujer suprime la liberación de FSH y LH y disminuye las concentraciones plasmáticas de estradiol y progesterona, aunque en algunos estudios informan que solo produce pequeños cambios en los valores de estas hormonas.

En hombres disminuye las concentraciones plasmáticas de FSH, LH, testosterona y dehidroepiandrosterona.

En el tratamiento de la endometriosis, suprime la producción de estrógenos y progestágenos en el ovario y produce atrofia e involución del tejido endometrial ectópico.

Tabla 18.2. Principales usos, preparados y dosis de los antiandrógenos

Medicamento	Usos	Preparados y dosis
Ciproterona	Cáncer de próstata	Tabletas de 10 y 50 mg
	Acné e hirsutismo en mujeres	Acné y contracepción: 2 mg/día
	Estados de hipersexualidad (hombres)	Hipersexualidad: 100 mg/día
	Contracepción hormonal y terapia hormonal sustitutiva (asociada a estrógenos)	Cáncer de próstata: 300 mg/día
	Pubertad precoz (hombres)	
Flutamida	Cáncer de próstata	Cápsulas de 125 y 250 mg 750 mg/día divididos en 3 tomas
Bicalutamida	Cáncer de próstata	Tabletas de 50 mg 50 mg/día
Nilutamida	Cáncer de próstata	Tabletas de 150 mg 300 mg/día durante el primer mes, continuar con 150 mg/día
Finasterida	Hiperplasia benigna prostática	Tabletas de 5 mg 5 mg/día

Eleva las cantidades séricas de C1 y C4, beneficioso en pacientes con edema angioneurótico hereditario, también produce un importante incremento en los factores VIII y IX de la coagulación en estados deficitarios como la hemofilia A y B respectivamente, eleva alfa 1 antitripsina en pacientes con deficiencia e induce una disminución marcada de la IgG en la púrpura trombocitopénica idiopática.

Mecanismo de acción. Suprime la liberación de gonadotropinas en ambos sexos e inhibe varias enzimas involucradas en la esteroidogénesis, además se une a los receptores para las hormonas sexuales en el citoplasma de los tejidos diana.

Farmacocinética. Tiene buena absorción oral y la biodisponibilidad en plasma no aumenta en forma proporcional con los incrementos en la dosis. Existe información limitada sobre su distribución y excreción. Se transforma en 2-hidroximetiltesterona que alcanza concentraciones plasmáticas superiores al medicamento no modificado.

Efectos adversos. Los principales efectos adversos del danazol son de tipo androgénico tales comohirsutismo, cambios en la voz, seborrea, disminución del tamaño de las mamas, ganancia de peso, pérdida del cabello, edema y raramente hipertrofia del clitoris.

Más frecuentes. Los efectos hipoestrogénicos que incluyen *flushing*, sudaciones, nerviosismo y vaginitis, entre otros.

La mayoría de las mujeres que han utilizado danazol han presentado irregularidades menstruales, fundamentalmente amenorrea, alteraciones en la duración del ciclo menstrual y sangrado en forma de manchas.

Las dosis de 400 mg o más así como la administración prolongada pueden causar ictericia colestático, elevación de las enzimas hepáticas y adenoma benigno del hígado, como sucede con otros compuestos esteroideos 17 alfa-alquílicos.

Menos frecuentes. Hipertensión endocraneana benigna, tromboembolismos, tromboflebitis y síndrome del tunel carpiano.

Interacciones. Al igual que otros compuestos 17 alquilados aumenta los efectos hipoprotrombinémicos de la warfarina y como consecuencia se eleva el riesgo de sangrado. El mecanismo exacto no se conoce pero se piensa que se deba a que estos medicamentos pueden disminuir la síntesis de los factores de la coagulación o aumentar la afinidad de los anticoagulantes por su receptores.

Reduce el metabolismo de la ciclosporina y carbamazepina y aumenta las toxicidades de estos medicamentos.

Usos. Los principales uso del danazol son en la endometriosis, en aquellas pacientes en que otras alternativas de la terapia hormonal han resultado inefectivas, intolerables o están contraindicados, pues sus efectos adversos androgénicos han limitado mucho su uso.

Los mejores resultados se obtienen en mujeres con endometriosis ligera a moderada; enfermedad fibroquística de la mama, tratamiento paliativo como alternativa de otras medidas terapéuticas. Mejora los síntomas de la enfermedad pero al suspender el medicamento reaparecen en aproximadamente 50 % de las enfermas y en angioedema hereditario.

Otros. Ginecomastia, pubertad precoz, contraceptivo, deficiencia de alfa 1-antitripsina, LES,

hemofilia A, hemofilia B y púrpura trombocitopénica idiopática.

Contraindicaciones. En el sangrado uterino anormal, enfermedad cardíaca severa, enfermedades hepáticas, lactancia, embarazo, porfiria, insuficiencia renal, carcinoma de mama, hiperlipidemia, epilepsia y migraña.

Preparados, vías de administración y dosis. Cápsulas de 50, 100 y 200 mg v.o., dosis media de 600 a 800 mg diarios por 9 meses.

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

Existen en el mercado varios compuestos sintéticos análogos o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, entre estos se encuentran: leuprolida, nafarelina, goserelina, buserelina, triptorelina y gonadorelin. Su introducción ha permitido ampliar el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de diversos trastornos del aparato reproductor.

Gonadorelin es utilizado en la inducción de la ovulación en la amenorrea primaria de origen hipotalámico; y sus principales características farmacológicas serán descritas más adelante en este capítulo (ver Infertilidad).

Acciones farmacológicas. En el hombre provocan reducción en la liberación de gonadotropinas y la síntesis de andrógenos caracterizada por atrofia de la próstata y los testículos. La reducción en la concentración sérica de testosterona se mantiene hasta 5 años durante la terapia continuada en pacientes con cáncer de próstata. También se han observado cambios hísticos en los testículos; aunque algunos autores plantean que estos cambios pueden ser irreversibles en otros estudios sugieren que la fertilidad retorna a la normalidad al suspender el tratamiento con los análogos de LHRH utilizados durante un período de 24 semanas.

En la mujer premenopáusica que recibe tratamiento prolongado se observa reducción en la secreción de gonadotropinas, estrógenos y progesterona, reversible al suspender el tratamiento.

Algunas evidencias sugieren que leuprolida puede disminuir el volumen de los fibromas uterinos al parecer por la disminución de la liberación de somatotropina y de factores de crecimiento dependientes de estrógenos.

Estudios controlados con nafarelina muestran que produce un alivio de los síntomas de la endometriosis comparable con el que se logra durante el tratamiento con danazol, también reduce el tamaño del tejido endometrial ectópico.

La administración continua de los agonistas LHRH en niños con pubertad precoz inhibe la secreción de gonadotropinas y la esteroidogénesis en ovarios y testículos lo que produce regresión (6 a12 meses) de las características sexuales secundarias.

Gracias a sus efectos inhibitorios en la liberación de gonadotropinas y la síntesis de andrógenos y estrógenos pueden inhibir el crecimiento de los tumores dependientes de hormonas (próstata y mama). También pueden ser utilizados en la contracepción hormonal en ambos sexos.

Mecanismo de acción. La administración de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas en forma prolongada produce supresión de la secreción de las gonadotropinas y de la síntesis de estrógenos y andrógenos después de un período inicial de estimulación.

Aunque el mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, algunos estudios realizados con leuprolida sugieren que la terapia a largo plazo con este medicamento produce una disminución en el número de receptores para la LHRH en la hipófisis y/o LH en los testículos. El mecanismo de acción también incluye la inhibición o inducción de enzimas que controlan la esteroidogénesis, la producción de una molécula de LH con modificaciones en su actividad biológica o cambios en el patrón de secreción pulsátil de LH y FSH.

Efectos indeseables. Los principales efectos adversos de estos fármacos son los síntomas de deprivación hormonal como: sofocos, amenorrea, sangramiento uterino, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia, cambios en el cabello o el vello corporal.

En los pacientes con cáncer de próstata se observan síntomas de activación temporal del tumor debido a la elevación inicial de la cantidad sérica de testosterona; puede aparecer dolor o empeoramiento si ya estaba presente, debilidad muscular en las extremidades inferiores y complicaciones genitourinarias como hematuria, disuria e incontinencia.

En las mujeres con endometriosis o fibromas uterinos pueden presentarse otros signos de hipoestrogenismo tales como: cefalea, vaginitis, sequedad vaginal, depresión mental, labilidad emocional, disminución de la densidad ósea y efectos androgénicos, estos últimos tienen menor incidencia comparados con el danazol.

La disminución de la densidad ósea es el principal problema relacionado con la terapia a largo plazo (mayor de 6 meses). Este efecto depende del grado y la duración de la supresión ovárica producida. La pérdida

ósea puede mejorar al suspender los análogos de LHRH, aunque en algunos casos es lentamente reversible o irreversible.

Otros efectos adversos. Efectos musculoesqueléticos. Dolor óseo, debilidad, mialgia y otros desórdenes neuromusculares

Sistema nervioso. Vértigos, trastornos del sueño, astenia y parestesias.

Sistema cardiovascular. Las complicaciones tromboembólicas son menos frecuentes que con el dietilestilbestrol, edemas periféricos, flebitis y tromboflebitis, angina, arritmias, hipertensión e infarto del miocardio.

Tracto gastrointestinal. Náuseas, vómitos, constipación y diarreas.

Reacciones locales en el sitio de administración y reacciones de hipersensibilidad.

Usos. Se describen en la tabla 18.3.

Precauciones y contraindicaciones. Deben utilizarse con precaución en los pacientes con cáncer de próstata porque pueden provocar empeoramiento de los signos de la enfermedad durante las primeras semanas de tratamiento. Se recomienda no utilizar o hacerlo con precaución en las mujeres que tienen factores de riesgo para la osteoporosis (alcoholismo, hábito de fumar, antecedente familiar y tratamiento prolongado con otros medicamentos que reducen la masa ósea). No emplear en la mujer durante más de 6 meses.

Contraindicaciones absolutas. Hipersensibilidad, embarazo y lactancia.

Contraindicaciones relativas. Lesiones vertebrales metastásicas, insuficiencia renal, obstrucción del tracto genitourinario, sangrado uterino no diagnosticado y osteoporosis.

Preparados, vías de administración y dosis. Los preparados y vías de administración se expusieron en la tabla 5.14. Las dosis varían de acuerdo con el protocolo de cada enfermedad y son del empleo exclusivo del especialista.

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

Inducen una supresión reversible de la secreción de gonadotropinas y a diferencia de los agonistas de LHRH este efecto se logra rápidamente puesto que no producen estimulación inicial de la secreción de gonadotropinas. Se utilizan, por lo general, como componentes de los esquemas de tratamiento de la infertilidad que incluyen la administración de FSH y gonadotropina coriónica. Sus características se describen más adelante en este capítulo (ver Infertilidad).

Gonadotropinas

Las gonadotropinas exógenas utilizadas en la terapéutica son:

1. Gonadotropina menopáusica humana (HMG) o menotropinas.
2. Urofollitropin.
3. Gonadotropina coriónica humana (HCG).
4. FSH recombinante.

Tabla 18.3. Principales usos, preparados y vías de administración de la hormona liberadora de gonadotropinas

Medicamento	Usos	Preparados y vías de administración
Leuprolida	Carcinoma avanzado de próstata Fibroma uterino Endometriosis Pubertad precoz	Inyectables que contienen: 5 mg/mL subcutánea 3,75 y 11,75 mg intramuscular
Nafarelina	Endometriosis Pubertad precoz	Solución que contiene 2 mg/mL para administrar en forma de *spray* nasal
Goserelina	Carcinoma de próstata Endometriosis Carcinoma de mama	Dispositivos para implantes que contienen 3,6 y 10,8 mg subcutánea
Gonadorelin	Amenorrea primaria	Inyectables que contienen: 0,8 o 3,2 mg en 10 mL intravenosa
Triptorelina	Carcinoma avanzado de próstata Fibroma uterino Endometriosis Pubertad precoz Tratamiento previo a la fertilización *in vitro*	Ámpulas que contienen 3,75 mg intramuscular
Buserelina	Carcinoma avanzado de próstata	Dispositivos para implantes que contienen 6,3 mg subcutánea

Todas se emplean solas o asociadas a los agonistas de LHRH para suprimir la secreción de gonadotropinas endógenas e inducir la ovulación. Sus características farmacológicas se describen más adelante en este capítulo (ver Infertilidad).

Infertilidad femenina

Aunque los datos sobre la prevalencia de infertilidad no son exactos, se calcula que de 10 a 15 % de las parejas que desean tener hijos, en edad reproductiva, no pueden tenerlos. Estas estadísticas varían de un país a otro y en Cuba, por ejemplo, oscila entre 12 y 14 %.

Si bien la infertilidad o la causa de esta se ha atribuido a la mujer es importante reconocer que en muchas ocasiones (25 a 40 %) obedece a una causa masculina y en un tercio de las parejas más de una causa contribuye a la infertilidad. Por tanto, el médico general básico debe estar preparado para estudiarla y tratarla como un problema de pareja.

Concepto y fisiopatología

Se denomina fertilidad a la capacidad de fecundar o concebir, e infertilidad a la incapacidad para lograr un embarazo en el período de 1 año de relaciones sexuales no protegidas.

Aunque con frecuencia los términos esterilidad e infertilidad se utilizan como sinónimos, existen diferencias entre ambos. La infertilidad es un concepto más general que incluye la esterilidad.

La infertilidad puede obedecer a alteraciones en el semen (35 %), trastornos de la ovulación (20 %), enfermedad de las trompas uterinas (30 %), cambios en las características del moco cervical (35 %) y de causa no explicada (10 %).

Clasificación

En muchos casos la infertilidad se puede ssolucionar mediante un tratamiento quirúrgico sencillo, en algunas parejas se debe a alteraciones transitorias que se resuelven, de manera espontánea, mientras que en otras ocasiones puede ser necesario un tratamiento farmacológico, principalmente si se trata de trastornos en la ovulación.

Los principales medicamentos utilizados en el tratamiento de la infertilidad pueden clasificarse en:

1. Antiestrógenos: clomifeno.
2. Agonistas dopaminérgicos: bromocriptina y cabergolina.
3. Gonadotropinas exógenas: HCG, HMG y FSH recombinante.
4. Análogos o agonistas de la LHRH: gonadorelin.
5. Antagonistas de LHRH: ganirelix y cetrorelix.
6. Otros: progestágenos, corticoesteroides, vitaminas y espironolactona.

Por su eficacia, fácil administración y menor costo, clomifeno es el medicamento más ampliamente empleado en el tratamiento de este trastorno.

Clomifeno

Historia. Química

En la búsqueda de antiestrógenos, Lerner y colaboradores describieron en 1958 un agente específico con estas propiedades, pero fue considerado muy tóxico para su uso en humanos, lo que estimuló el desarrollo de un compuesto relacionado que denominaron clomifeno, más tarde (1962) se conoció de su capacidad para inducir la ovulación en mujeres con amenorrea.

El citrato de clomifeno es una mezcla de 2 isómeros cis (zuclomifeno) y trans en clomifeno. La conformación cis exhibe actividad estrogénica mientras que la conformación trans tiene actividad antiestrogénica.

Acciones farmacológicas. El efecto más importante es el aumento de tamaño de los ovarios y la inducción de la ovulación, en mujeres con amenorrea que conservan intacto el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y la producción de estrógenos endógenos.

La terapia con clomifeno induce un aumento en la liberación de gonadotropinas hipofisiarias que produce el inicio de la esteroidogénesis y el desarrollo folicular, como resultado se observa un crecimiento en los folículos ováricos y aumentan la cantidad de estradiol. Después de la ovulación los valores de progesterona y estradiol disminuyen, como sucede en los ciclos ovulatorios normales.

También se ha empleado para estimular la producción de gonadotropinas en el hombre y mejorar la espermatogénesis, aunque no modifica en forma significativa la motilidad y la morfología de los espermatozoides.

No tiene efectos progestacionales, androgénicos o antiandrogénicos.

Mecanismo de acción. Interactúa con receptores estrogénicos presentes en los tejidos (hipotálamo, hipófisis, ovario, endometrio, vagina y cuello uterino), y compite con los estrógenos por el sitio de unión. De esta forma inicia eventos endocrinos que culminan con la ovulación.

Se cree que el fármaco se opone al mecanismo de retroalimentación negativa de los estrógenos endógenos,

incrementa la secreción de gonadotropinas e induce la ovulación. Los datos disponibles sugieren que tanto sus propiedades estrogénicas como las antiestrogénicas participan en la iniciación de la ovulación.

Farmacocinética. Se absorbe bien después de la administración por v.o. y posee una vida media prolongada (5 a 7 días) debido a su extensa unión a las proteínas plasmáticas, circulación enterohepática, acumulación en tejido adiposo y metabolitos activos con larga vida media. Su metabolismo es hepático y se elimina junto a sus metabolitos principalmente por las heces fecales y en menor grado por la orina.

Efectos indeseables. Es bien tolerado, las reacciones adversas que se producen con su uso son generalmente leves, transitorias y desaparecen al suspender el tratamiento. La frecuencia y severidad de estos efectos indeseables depende de la dosis y ocurren con mayor frecuencia cuando se administran altas dosis (100 mg o más al día) o tratamientos prolongados.

Los efectos adversos más comunes son aumento de tamaño de los ovarios, quistes de ovarios y síntomas vasomotores.

El aumento de tamaño de los ovarios y la formación de quistes es más frecuente durante la fase lútea del ciclo menstrual. El agrandamiento anormal de los ovarios es infrecuente pero si se detecta debe suspenderse el tratamiento. Se ha comprobado que ambos eventos adversos desaparecen espontáneamente poco tiempo después de suspender el medicamento.

Los síntomas vasomotores son similares a los "sofocos" que describen las mujeres menopáusicas, generalmente ligeros y desaparecen al interrumpir la administración del fármaco.

Dentro de los efectos indeseables de mayor incidencia también se describe el síndrome premenstrual caracterizado por distensión abdominal, inflamación y muchas veces dolor.

En los estudios clínicos realizados un reducido número de los pacientes ha reportado trastornos visuales como: visión borrosa, diplopía, escotomas, y fotofobia; en todos los casos relacionados con la dosis empleada y desaparecieron al terminar el tratamiento.

Otros efectos adversos. Producidos por el clomifeno incluyen náuseas, vómitos, micciones frecuentes, aumento del apetito y ganancia de peso así como reacciones dérmicas tales como *rash* cutáneo, urticaria y dermatitis.

Interacciones. No se describen interacciones de importancia clínica.

Usos. Está indicado en el tratamiento de la infertilidad causada por trastornos ovulatorios. Se obtienen mejores resultados en: poliquistosis ovárica, síndrome amenorrea-galactorrea, amenorrea psicógena, amenorrea poscontraceptivos hormonales y ciertos casos de amenorrea de causa no precisa.

Precauciones y contraindicaciones. Se debe emplear la dosis terapéutica mínima para disminuir la incidencia de efectos adversos y el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Se informará a la paciente sobre la posibilidad de embarazos múltiples y embarazos ectópicos después del tratamiento con clomifeno.

Su uso se contraindica en hipersensibilidad, embarazo, enfermedades hepáticas, sangrado uterino anormal, quistes de ovario excepto en síndrome de ovario poliquístico.

Otras. Disfunción tiroidea o adrenal, tumor hipofisiario.

Presentación, vía de administración y dosis. Tabletas de 50 mg v.o., dosis inicial de 50 mg diarios durante 5 días a partir del quinto día del sangrado espontáneo o inducido por progesterona. Si no se produce ovulación después de 3 ciclos de tratamiento, la paciente debe ser reevaluada y no es recomendable continuar el tratamiento con clomifeno.

En ocasiones, los ciclos inducidos por clomifeno tienen deficiencia en la fase lútea debido a la inadecuada producción de progesterona, por esta razón otras estrategias como la administración de HMG en combinación con análogos de LHRH y HCG pueden ser favorables.

Gonadotropinas exógenas:

1. Gonadotropina menopáusica humana o menotropinas: extraídas de la orina de mujeres menopáusicas tienen actividad de tipo FSH y LH, mientras que el urofollitropin es una menotropina en la que se ha eliminado la mayor parte de LH y contiene principalmente FSH.
2. Gonadotropina coriónica humana: se produce por la placenta y obtenida de la orina de mujeres embarazadas es un polipéptido compuesto por 2 subunidades, α y β. La subunidad α es idéntica a la subunidad α de las hormonas LH, FSH y TSH.
3. Hormonas foliculoestimulante recombinante: contiene FSH humana obtenida mediante técnicas de ADN recombiante.

En los estudios clínicos realizados no se observan diferencias clínicamente significativas entre las diferentes gonadotropinas empleadas.

Acciones farmacológicas. Administradas entre 7 y 12 días, las menotropinas y FSH recombinante estimulan el crecimiento y maduración folicular, cuando la maduración es suficiente debe administrarse HCG para inducir la ovulación. Su acción es similar a la de la LH hipofisiaria, aunque parece tener una pequeña actividad de tipo FSH. Estimula la producción gonadal de hormonas (andrógenos en los testículos y progesterona en el cuerpo lúteo), participa en el desarrollo y maduración folicular y en la mitad del ciclo induce la ovulación.

Efectos indeseables. La administración de gonadotropinas exógenas puede causar síndrome de hiperestimulación ovárica, caracterizado por agrandamiento de los ovarios que progresa rápidamente hacia la producción de: ascitis, derrame pleural, dolor abdominal severo, náuseas, vómitos, distensión abdominal, disnea y oliguria. Es un efecto adverso grave que puede aparecer hasta 2 semanas después de la administración, si existen evidencias de este síndrome el tratamiento se debe suspender de inmediato.

Causan dolor en el sitio de inyección; es mayor la incidencia de embarazos múltiples, debido al desarrollo de más de 1 folículo y la liberación de más de 1 óvulo.

Menos frecuentes. Dolor mamario, diarreas, náuseas, vómitos, reacciones alérgicas, fiebre y abortos espontáneos.

La HCG puede producir cefalea, irritabilidad, depresión, fatiga, pubertad precoz y ginecomastia. Las pacientes tratadas con FSH recombinante han reportado además, dolor y distensión abdominal, infecciones respiratorias y sangrado vaginal.

Usos. Se utilizan solas o asociadas a los agonistas de LHRH para suprimir la secreción de gonadotropinas endógenas e inducir la ovulación. Las principales indicaciones incluyen anovulación hipogonadotrópica secundaria a fallo hipotálamico o hipofisiario y en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos tratadas previamente con clomifeno.

En la mayoría de los casos el tratamiento con urofollitropin o FSH recombinante es tan efectiva como el tratamiento con HMG, la FSH recombinante es utilizada en los programas de reproducción asistida; la HCG también se emplea en el tratamiento de la criptorquidia no causada por obstrucción anatómica y en el hipogonadismo hipogonadotrópico en hombres (secundario a deficiencia hipofisiaria).

Precauciones y contraindicaciones. Se utilizan siempre en un centro especializado y se debe prestar especial atención a la detección de signos de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples o ectópicos.

La HCG puede causar retención de líquidos por lo que se utilizacon precaución en pacientes con enfermedad renal o cardíaca, epilepsia, migraña y asma.

Se contraindica en hipersensibilidad, disfunción tiroidea o adrenal, tumor de ovario, mama, útero, hipotálamo o de la hipófisis, embarazo, sangrado uterino anormal, quistes de ovario excepto en síndrome de ovario poliquístico y pubertad precoz, cáncer de próstata u otra neoplasia dependiente de andrógenos (HCG).

Presentación, vías de administración y dosis. Los preparados y vías de administración se exponen en la tabla 18.4.

Deben ser utilizadas por profesionales experimentados y las dosis varían de acuerdo con la indicación, edad y el peso del paciente.

Tabla 18.4. Preparados y vías de administración de las gonadotropinas exógenas

Gonadotropina	Presentación	Vía de administración
Gonadotropina menopáusica humana	Vial con: 75 U de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante/mL 150 UI de hormona foliculo estimulante y hormona luteinizante /mL	Intramuscular o subcutánea
Urofollitropin	Vial con: 75 U de hormona foliculoestimulante /mL	Intramuscular
Gonadotropina coriónica humana	Vial con: 2 000, 5 000, 10 000 15 000 o 20 000 U/mL	Intramuscular
Hormona foliculoestimulante recombinante	Vial con: 75 U hormona foliculoestimulante 150 U hormona foliculoestimulante	Intramuscular o subcutánea

Análogos o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

Gonadorelin es un compuesto sintético análogo de LHRH que produce cantidades normales de esteroides gonadales en ambos sexos, inducción de la espermatogénesis y la ovulación.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. La LHRH se libera fisiológicamente en forma pulsátil desde el hipotálamo y su principal efecto es estimular la síntesis y liberación de LH por la hipófisis, también estimula la síntesis y liberación de FSH, pero este efecto es menos pronunciado. La administración de gonadorelin en forma pulsátil aumenta la secreción de gonadotropinas, el empleo fundamental en el tratamiento de la deficiencia en la secreción de LHRH por el hipotálamo causa de amenorrea e infertilidad.

Efectos indeseables. Los efectos adversos más frecuentes incluyen hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples, reacciones alérgicas, prurito, dolor e inflamación en el sitio de inyección, rubor, cefalea, náuseas y epigastralgias.

Usos. Inducción de la ovulación en amenorrea primaria de origen hipotalámico.

Precauciones y contraindicaciones. Durante el tratamiento debe prestarse atención a los síntomas de hiperestimulación ovárica que pueden aparecer y suspender el medicamento si fuera necesario. Gonadorelin está contraindicado en hipersensibilidad, prolactinomas, quistes de ovarios, otras causas de amenorrea (no hipotalámica) y neoplasias dependientes de hormonas sexuales.

Presentación, vías de administración y dosis. Los preparados y vías de administración se presentaron en la tabla 18.3.

Se utilizan complejos esquemas de administración que deben ser supervisados por especialistas experimentados en centros especializados.

Antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas

Ganirelix y cetrorelix son antagonistas de LHRH que inducen una supresión rápida y reversible de la secreción de gonadotropinas mediante el bloqueo competitivo de los receptores de LHRH, y es la supresión de LH más pronunciada que la de FSH.

Están indicados para inhibir el pico prematuro de LH en mujeres bajo control de la estimulación ovárica, es un componente de los esquemas de tratamiento de la infertilidad que incluyen la administración de FSH y HCG.

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con su uso son: dolor abdominal, muertes fetales, cefalea, hiperestimulación ovárica, anomalías congénitas y sangrado vaginal. Se contraindican en la hipersensibilidad al medicamento, LHRH o sus análogos, embarazo y lactancia. Su administración es compleja y está limitada a centros especializados.

Agonistas dopaminérgicos

La bromocriptina y cabergolina se emplean en el tratamiento de la hiperprolactinemia que es una causa frecuente de infertilidad, gracias a sus propiedades agonistas dopaminérgicos bloquean la liberación de prolactina, disminuyen sus valores séricos y restauran la fertilidad. Se recomienda emplear la bromocriptina en dosis iniciales de 1,25 a 2,5 mg por v.o. 2 veces al día o cabergolina 0,25 mg 2 veces a la semana. Las dosis máximas efectivas son de 2,5 mg de bromocriptina 2 veces al día y 1,5 mg de cabergolina 2 veces a la semana.

Las características de estos medicamentos fueron descritas en el Capítulo 1 correspondiente al tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Menopausia

La menopausia es un proceso natural que ocurre, de forma aproximada, entre los 45 y 55 años de edad. La edad media de presentación se establece en 48,5 ± 3,8. Cuando se presenta antes de los 40 años se denomina menopausia precoz o prematura. Existen otros casos en que se produce el cese de la menstruación como resultado de la excéresis quirúrgica de los ovarios, quimioterapia o radiación de la pelvis, se trata entonces de una menopausia artificial.

El climaterio (del griego klimater, escalón) generalmente comienza antes y se extiende hasta aproximadamente 1 año o más después de desaparecida la menstruación, de esta forma la menopausia es el signo más importante de los que se presentan en el climaterio.

Durante este período ocurren importantes cambios originados, directa o indirectamente, por la disminución de los estrógenos que causan la aparición de diversos síntomas en el tracto genital y en otros sitios del organismo. La presentación de estos síntomas varía notablemente desde prácticamente nulos hasta severos. Son comunes las oleadas de calor o sofocos, los síntomas vulvovaginales y psíquicos, además aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis (Fig. 18.6).

Muchas mujeres, ahora, viven más de 30 % de su vida después de la menopausia, por esta razón, el conocimiento de las consecuencias que tiene la disminución de las hormonas sexuales para la salud, resulta importante para garantizar una atención médica de calidad en los pacientes de la tercera edad.

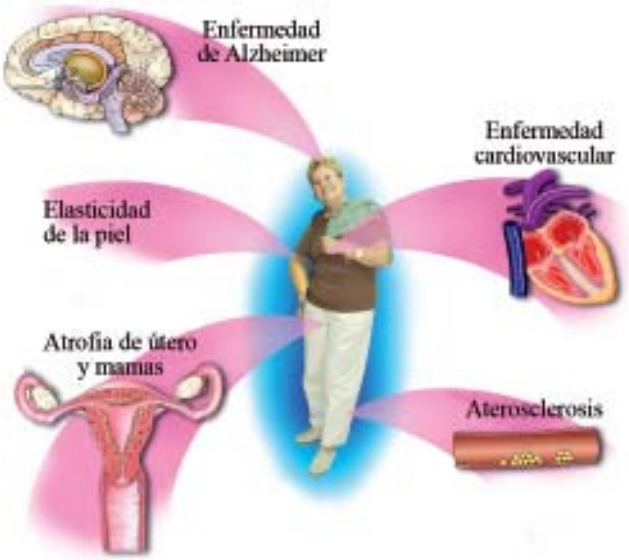


Fig. 18.6. Manifestaciones clínicas de la menopausia.

Aunque el climaterio y la menopausia son procesos naturales, con mayor frecuencia aparecen síntomas molestos y complicaciones que determinan la necesidad de un tratamiento sintomático y para prevenir las posibles complicaciones.

Concepto y fisiopatología

Menopausia (del griego *menós*, mes y *paûsis*, cesación) significa cese definitivo de la menstruación, pero generalmente no se trata de un fenómeno brusco sino gradual por esto se define la menopausia transcurridos de 9 a 12 meses desde la última menstruación en la mujer mayor de 45 años.

Perimenopausia es un período transitorio donde los ciclos menstruales se tornan irregulares antes de que se produzca la menopausia, mientras que el climaterio incluye la perimenopausia, la menopausia y la geripausia. Este último es un término que se utiliza para describir los años en la vida de la mujer relacionados con la menopausia.

El acontecimiento más importante de este período es la caída en la producción de estrógenos, la mayoría de los eventos que ocurren son consecuencia de la disminución de la cantidad de estos en el organismo.

Los principales acontecimientos son:

1. Agotamiento o ausencia de los folículos primordiales de los ovarios.
2. Descenso de la conentración de estrógenos.
3. Aumento de la cantidad de FSH y LH.
4. La estrona se convierte en el principal estrógeno del organismo.
5. Disminuye la producción de andrógenos en los ovarios.
6. Baja producción de progesterona.
7. La LHRH está aumentada.

Terapia hormonal sustitutiva

La terapia hormonal de estrógenos con o sin gestágenos ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de los síntomas de la menopausia y en la reducción del riesgo de osteoporosis. Puede realizarse el tratamiento a corto plazo para el alivio de síntomas como las oleadas de calor, alteraciones vulvovaginales y manifestaciones psíquicas, mientras que el principal objetivo del tratamiento a largo plazo es prevenir la osteoporosis.

Algunos estudios sugieren que puede reducir de manera significativa, el riesgo de cáncer colorrectal y es beneficiosa en mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide. Los resultados de investigaciones publicadas recientemente indican que no evita el deterioro cerebral que deriva en la EA y no parece conseguir una reducción del riesgo de desarrollo de cataratas.

En las mujeres posmenopáusicas que se han histerectomizado pueden emplearse los estrógenos solos, en cambio, se recomienda adicionar un progestágeno para las pacientes que conservan el útero. La inclusión de estos en la terapia hormonal posmenopáusica permite reducir la incidencia de hiperplasia o carcinoma endometrial inducido por estrógenos. Sus efectos en el endometrio son complejos e incluyen: disminución de los receptores para estrógenos, aumento de la conversión local de estradiol a estrona (menos potente), cambio del endometrio del estado proliferativo a secretor. La adición de los progestágenos reduce los efectos beneficiosos de los estrógenos en el perfil lipídico.

Los estrógenos recomendados para la THS de la menopausia son los compuestos naturales como los estrógenos conjugados, estradiol y sulfato de estrona. Los preparados orales poseen mejores efectos en el perfil lipídico que los transdérmicos, ambos tienen acciones vasodilatadoras similares que no son atenuadas por los progestágenos. El acetato de medroxiprogesterona es el más empleado de los progestagénos aunque también se ha utilizado progesterona oral micronizada y noretisterona. Las características de estrógenos y progestágenos se describen con detalle en este capítulo en "Anticoncepción hormonal femenina".

En la actualidad no existen indicaciones claras para el uso de los andrógenos en la mujer, algunas investigaciones informan sobre su utilidad en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, especialmente la disminución de la libido; pero sus efectos adversos y el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular han limitado considerablemente su empleo.

La tibolona y los fitoestrógenos han demostrado ser eficaces en el control de los síntomas vasomotores por lo que constituyen una alternativa de la terapia hormonal con estrógenos.

Efectos beneficiosos de los estrógenos en la osteoporosis

La osteoporosis es un trastorno caracterizado por adelgazamiento y debilitamiento del hueso con aumento en la incidencia de fracturas (vértebras, cadera y muñeca) por traumas mínimos. Es la principal indicación de la THS y siempre que se realiza a tiempo es eficaz para este propósito.

Los estrógenos previenen la pérdida ósea, enlentecen el progreso de la osteoporosis y reducen el riesgo de fracturas. Los efectos de estos compuestos en la masa ósea con la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos se muestran a continuación :

1. Disminuyen la resorción ósea al inhibir la actividad de los osteoclastos.
2. Estimulan la síntesis de colágeno, paso esencial en la mineralización ósea.
3. Mejoran la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal.
4. Estimulan la calcitonina.
5. Modulan la secreción de hormona paratifoidea.
6. Mejoran el funcionamiento del sistema nervioso central, incluido el equilibrio y disminuyen las caídas.

La administración de estrógenos debe ir acompañada de una adecuada ingesta de calcio (1 500 mg diarios), vitamina D y ejercicios. Los efectos beneficiosos requieren el uso continuo (10 a 15 años), ya que la pérdida ósea se reanuda al suspender el tratamiento.

Efectos cardiovasculares de los estrógenos

Los primeros estudios epidemiológicos observacionales sobre THS en la mujer posmenopáusica, mostraban una reducción de 40 a 50 % del riesgo cardiovascular. Cerca de 25 % de este posible efecto cardioprotector era atribuido al impacto beneficioso de los estrógenos en el perfil lipídico.

A partir de los resultados obtenidos en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (estudio HERS), se recomendó que la THS no debía ser instaurada para obtener efecto cardioprotector en mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardiovascular. Otro estudio realizado (ERA), también halló que la THS no tiene efecto cardioprotector en pacientes con afecciones cardiovasculares. Ensayos clínicos recientes como HERSII y WHI han demostrado que el uso de la THS se asocia a un aumento de las enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas.

Efectos adversos de la THS. Los sangrados irregulares son el efecto adverso más frecuente y la principal causa de abandono de la THS durante el primer año de uso, su incidencia es menor cuando se utiliza la terapia continua aunque pueden observarse pequeños sangrados al inicio del tratamiento. También se describen otros efectos indeseables como dolor mamario, retención de líquidos, depresión y síndrome premenstrual.

La THS se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama y endometrio.

El estudio WHI ha demostrado que la terapia con estrógenos más progestágenos incrementa la incidencia de cáncer de mama, otros resultados publicados recientemente lo confirman y señalan además que el riesgo es mayor cuanto más tiempo se tome la THS y en aquellas que utilizaban la combinación de ambas hormonas.

Los estrógenos estimulan el crecimiento del endometrio y aumentan la incidencia de hiperplasia y adenocarcinoma endometrial, pero como ya se señaló, este riesgo se elimina si se añade un progestágeno.

Contraindicaciones de la terapia hormonal sustitutiva. Antecedentes de neoplasia estrógeno dependiente (endometrio o mama), tromboflebitis o tromboembolismos, sangrado uterino no diagnosticado, enfermedad hepática severa, síndrome de Dubin-Jhonson y melanoma maligno.

Preparados, vías de administración y dosis. Los preparados se describen en "Terapia hormonal".

Esquemas de tratamiento: continuo (estrógenos –0,625 mg de estrógenos conjugados, 1,25 mg de sulfato de estrona, 1 mg de estradiol– v.o. diariamente y progestágenos –acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg- v.o. diariamente. Pueden emplearse durante todo el ciclo estrogénico o en los 12 o 14 últimos días; cíclico (estrógenos –0,625 mg de estrógenos conjugados,

1,25 mg de sulfato de estrona, 1 mg de estradiol– v.o. diariamente durante 21 días y progestágenos –acetato de medroxiprogesterona 10 mg– v.o. durante últimos 10 o 14 días cada mes).

Las pacientes histerectomizadas pueden utilizar estrógenos solos.

Se recomienda utilizar la vía transdérmica en pacientes que no toleran los estrógenos por v.o., hipertensas, con hepatopatías no agudas, consumidoras de fármacos inductores del metabolismo hepático o que padecen hipertrigliceridemia y tromboflebitis superficial. La utilización de la vía vaginal se indicará solo cuando exista atrofia vaginal sintomática. En estos casos puede utilizarse parches transdérmicos de estradiol que se renuevan 2 veces por semana y liberan de 0,05 a 1 mg de la hormona en el día; estrógenos tópicos (cremas) si atrofia vaginal. La crema vaginal de estrógenos conjugados 0,3 mg en la noche durante 7 o 10 días, después puede usarse 2 veces por semana y estriol (óvulos) 0,5 mg diariamente durante 2 o 3 semanas y posteriormente un óvulo 2 veces a la semana.

Tibolona

El surgimiento de este medicamento se debe a la búsqueda de una alternativa de la THS clásica que conservará sus efectos beneficiosos con menor número de riesgos y efectos colaterales. Es un esteroide sintético estructuralmente relacionado con derivados de la 19-nortestosterona como el noretinodrel y la noretisterona que tiene una triple actividad hormonal estrogénica, androgénica débil y progestacional. Mejora los síntomas climatéricos, aumenta moderadamente la densidad de la masa ósea e inhibe la resorción del hueso. No existen evidencias de su efecto cardioprotector y es desalentadora la publicación de resultados de ensayos clínicos sobre su asociación con el incremento del cáncer de mama con un riesgo relativo aún mayor que en las pacientes que utilizaron estrógenos solamente.

Se define como una molécula de acción tejido específica debido a que su efecto hormonal depende del tejido donde actúe. En el interior del organismo su metabolismo da lugar a 3 moléculas esteroideas diferentes que, teóricamente, tienen distinta afinidad y especificidad por el receptor esteroideo. Posee poca capacidad para inducir proliferación endometrial y, por tanto, es menos frecuente la presentación de sangrados menstruales. Se emplea por v.o. diariamente y los resultados son óptimos cuando la terapia se continúa al menos por 3 meses. Se contraindica en condiciones patológicas similares a las de la terapia estrogénica.

Preparados, vías de administración y dosis. Tabletas de 2,5 mg v.o., dosis de 2,5 mg diariamente.

Fitoestrógenos

Las investigaciones sobre los fitoestrógenos tuvieron su inicio a partir de los hallazgos de numerosos estudios epidemiológicos que relacionaron el alto contenido de soya en la dieta con una menor incidencia de varias enfermedades, entre estas la osteoporosis, los síntomas de la menopausia y las alteraciones del ciclo menstrual. Son compuestos no esteroideos provenientes de plantas y pertenecen a 4 grupos químicos diferentes: lignanos, isoflavonas, cumestanos y lactonas. Los más estudiados hasta el momento son las isoflavonas, principalmente la genisteína y daidzeína derivadas de la soya.

Estos compuestos se encuentran como precursores en los vegetales y se transforman en sus formas activas por la acción enzimática de las bacterias intestinales, por lo tanto las enfermedades gastrointestinales y el uso de antimicrobianos afectan notablemente su actividad.

Los fitoestrogénos se consideran moduladores selectivos del receptor de estrógenos, poseen actividad agonista del receptor en determinados tejidos y funcionan como antagonistas en otros. El mecanismo propuesto de su acción agonista estrogénica es la unión específica al receptor estrogénico b, también se ha postulado la posible activación de otro tipo de receptores para explicar su potencial anticancerígeno.

Los estudios publicados han demostrado que son útiles en el alivio de los síntomas vasomotores, previenen la pérdida mineral ósea y mejoran la atrofia genitourinaria asociadas a la menopausia. También inhiben enzimas implicadas en la diferenciación y crecimiento tumoral y bloquean la proliferación in vitro de líneas celulares de cáncer de mama.

Aunque los ensayos clínicos publicados no son concluyentes en cuanto a la eficacia de estos compuestos, su principal ventaja es la seguridad, pues no se han reportado reacciones adversas en las mujeres que los han consumido regularmente, sin embargo,

es necesario estudiar el riesgo que pueden ocasionar en tratamientos prolongados.

Climaterio masculino

El declinar de los andrógenos en el hombre es evidente a partir de los 45 a 50 años de edad, a diferencia de lo que sucede en la mujer, es progresivo e insidioso y no todos los hombres llegan a desarrollar síntomas de deficiencia androgénica. Se ha estimado que 20 % de los hombres entre 60 y 80 años tienen concentraciones de testosterona por debajo de los normales. De cualquier forma, afecta a un elevado número de pacientes lo que ha estimulado el interés por la atención de esta deficiencia.

Existen varios factores que pueden desencadenar un inicio precoz del climaterio masculino, dentro de estos se incluyen las enfermedades congénitas o adquiridas de los testículos, la obesidad y el hábito de fumar. En todos los casos se ha podido constatar una estrecha relación con la aparición de las manifestaciones clínicas propias de la disminución de las cantidades de testosterona.

Unido a los principales síntomas, impotencia y disminución de la libido, la deficiencia de testosterona también induce modificaciones en el perfil lipídico, la masa muscular, densidad ósea y en algunos parámetros cognitivos y psicológicos. Es razonable, entonces, utilizar la terapia hormonal de reemplazo en pacientes con bajos valores de la hormona.

Los beneficios de esta terapia son sustanciales, a corto plazo produce alivio o erradicación de los síntomas, mientras que el tratamiento prolongado previene el desarrollo de la osteoporosis. Los efectos adversos son mínimos, cuando se mantienen cantidades plasmáticos de testosterona en un rango fisiológico, se señala que puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata y causar efectos negativos en los pacientes con enfermedades cardíacas. Sin embargo, no existen suficientes estudios clínicos controlados que avalen la eficacia y seguridad de la administración de testosterona en el paciente de edad avanzada con hipogonadismo.

Concepto y fisiopatología

Climaterio masculino y andropausia son términos empleados para definir el equivalente masculino de la menopausia, es decir, el descenso de las concentraciones de andrógenos en el hombre de edad avanzada. Sin embargo, el paralelismo entre ambas alteraciones es solo parcial, ya que la disminución de la función gonadal en el hombre es muy diferente y varía de un individuo a otro.

Varios autores consideran que el término andropausia no es adecuado para identificar el declinar fisiológico de los andrógenos y prefieren utilizar el acrónimo DAPHA (deficiencia androgénica progresiva o parcial en el hombre adulto).

Inicialmente se produce una disminución en la fracción libre de testosterona como resultado del aumento en la capacidad de unión para la testosterona en el plasma. La elevación de la concentración de la globulina de unión a las hormonas sexuales está relacionada con el aumento de la conversión de andrógenos en estrógenos (estradiol) durante esta etapa. Este cambio en la relación estradiol/testosterona induce la síntesis de la globulina en el hígado (Fig. 18.7).

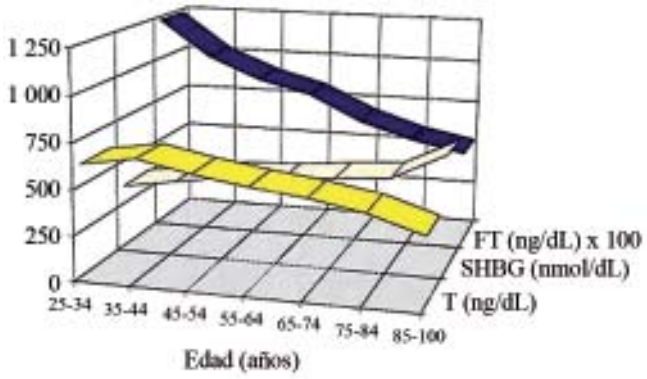


Fig. 18.7. Cambios en la concentración de testosterona con la edad. FT: testosterona libre. SHGB: globulina de unión a los sexoesteroides. T: testosterona.

Tomado de: Comhaire FH. Andropause: *Hormone replacement therapy in the ageing male*. European Urology 2000; 38 (6): 655-662.

La concentración de testosterona en el hombre jóven es más alta en la mañana que en la tarde, reflejando un ritmo circadiano que resulta de las variaciones en la secreción pulsátil hipotálamohipofisaria de LHRH y LH. En la edad avanzada, esta variación circadiana disminuye y finalmente desaparece.

El descenso de la concentración de andrógenos con la edad se le atribuye parcialmente a alteraciones en la secreción hipotalámica de LHRH y disminución de la estimulación por la LH, pero también se ha podido

hallar un deterioro primario de la función testicular. Esto último se plantea, ya que se ha comprobado que existe disminución en la concentración de inhibina B en sangre y un descenso gradual con la edad, de la tasa inhibina B/FSH.

Terapia hormonal sustitutiva

En la actualidad se recomienda iniciar la THS con testosterona en aquellos pacientes de edad avanzada que tienen síntomas de hipogonadismo y cantidades de testosterona por debajo de 300 ng/dL. Las características de los andrógenos fueron descritas en "Terapia hormonal".

La terapia ideal de reemplazo androgénico debe cumplir con los criterios siguientes:

1. Lograr concentraciones plasmáticas fisiológicas de testosterona.
2. Restaurar el ritmo circadiano.
3. Producir tasas normales de dihidrotestosterona/testosterona y estradiol/testosterona.

Estos criterios son difíciles de cumplir y ninguna de las preparaciones de andrógenos disponibles en el mercado cumple con todos los requisitos. En la tabla 18.5 se exponen las limitaciones de los preparados disponibles para la THS. En la actualidad se desarrollan novedosos sistemas de liberación de testosterona y probablemente, cuando estén disponibles en el mercado podrán justificar un uso más amplio de la THS en el hombre de edad avanzada.

El empleo de suplementos de testosterona produce un rápido alivio de los síntomas de la deficiencia y el tratamiento a largo plazo previene la osteoporosis. También se describe una disminución del colesterol total sin cambios en la tasa HDL/LDL, así como disminución de la concentración de triglicéridos, este efecto beneficioso en el perfil lipídico se ha relacionado con un bajo riesgo de ateromatosis vascular.

Efectos de la THS en la próstata. Generalmente no se recomienda prescribir testosterona en los pacientes con cáncer de próstata y debe realizarse un minucioso examen para detectar o excluir la presencia de esta neoplasia antes de comenzar la THS con testosterona.

Es necesario realizar estudios sobre la terapia a largo plazo para poder esclarecer los efectos de la THS en la próstata.

Contraindicaciones. Cáncer de próstata e hígado y en enfermedad renal o cardiovascular.

En la actualidad, es indispensable que se diseñen nuevos estudios para esclarecer y comprender el papel de la terapia hormonal de reemplazo en el hombre de edad avanzada.

Disfunción sexual eréctil

La disfunción eréctil, también denominada impotencia, es un problema de salud que va en aumento si se tiene en cuenta que la edad es la variable más importante relacionada con esta enfermedad y que cada año aumenta la esperanza de vida de la población.

Tabla 18.5. Limitaciones de los preparados androgénicos disponibles para la terapia hormonal sustitutiva

Preparados	Limitaciones
Ésteres de la testosterona intramuscular	Concentraciones de testosterona superiores a las fisiológicas en los primeros 3 a 5 días No restauran el ritmo circadiano
Testosterona para implantes subcutáneos y ésteres de acción prolongada en inyección intramuscular	No restauran el ritmo circadiano
Preparados orales	Los valores de testosterona obtenidos son variables y difíciles de monitorizar No restauran el ritmo circadiano La tasa dihidrotestosterona/testosterona es muy alta Poseen importante efecto del primer paso por el hígado
Sistemas para la administración transdérmica de testosterona	Costosos Causan contaminación ambiental Pueden producir irritación de la piel Las concentraciones de testosterona son impredecibles La tasa dihidrotestosterona/testosterona es alta
Tabletas de testosterona para administración sublingual	Altas concentraciones de testosterona en las primeras horas que luego caen por debajo de las normales

Este trastorno es más común en el hombre a medida que envejece, se ha señalado que aproximadamente 39 % de los hombres mayores de 40 años y 67 % de los hombres con 70 años la padecen.

Hasta hace 10 o 15 años la causa de esta enfermedad era atribuida fundamentalmente a factores psicológicos como el estrés y la ansiedad, en la actualidad se sabe que en la mayoría de los pacientes está presente alguna causa orgánica que a menudo se asocia a factores psicológicos.

La disfunción eréctil puede ser consecuencia de enfermedades vasculares venosas o arteriales, neurológicas periféricas como la neuropatía diabética, o centrales como las lesiones en médula espinal. El hipogonadismo, la hiperprolactinemia y las enfermedades del tiroides, están dentro de las principales causas endocrinas mientras que 25 % de los casos de disfunción eréctil son secundarios a medicamentos, principalmente antihipertensivos (diuréticos tiacídicos, betabloqueadores y metildopa) y antidepresivos.

El tabaquismo, la hiperlipidemia, HTA, abuso de alcohol y diabetes mellitus están considerados factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad por lo que deben tenerse en cuenta en el momento del diagnóstico.

En la última década se han logrado avances en la comprensión del mecanismo fisiopatológico de la disfunción eréctil lo que ha permitido el desarrollo de alternativas terapéuticas más eficaces y seguras.

Concepto. Fisiología de la erección

La disfunción eréctil es la incapacidad para alcanzar o mantener una erección del pene suficiente para lograr una actividad sexual satisfactoria.

El mecanismo de la erección es complejo y no se ha podido esclarecer la naturaleza exacta de los neurotransmisores involucrados; pero se sabe que se produce por la interrelación de eventos humorales, neuronales y vasculares y aunque no es bien conocido el papel de la testosterona en el proceso, para mantener la libido se necesitan cantidades adecuadas y su deficiencia puede causar disfunción eréctil.

Las fibras colinérgicas parasimpáticas son el principal sistema neuronal implicado en el proceso eréctil donde también participan neuronas capaces de liberar óxido nítrico en respuesta a la estimulación sexual. Este óxido produce un incremento en las concentraciones de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) seguido de la relajación del músculo liso, aumentando el flujo y la presión sanguínea en el cuerpo cavernoso de manera tal que ocurre la erección del pene.

Clasificación

El tratamiento de la disfunción eréctil depende de la causa, siempre que sea posible y de esta forma se pueden emplear diferentes alternativas terapéuticas tales como: psicoterapia y terapia sexual, cambios en el estilo de vida, dispositivos de vacío, procedimientos quirúrgicos (implantación de prótesis y cirugía vascular) y fármacos.

El tratamiento farmacológico comprende la utilización de fármacos que difieren en cuanto a su mecanismo de acción y vía de administración, se pueden clasificar como se expone a continuación:

1. Erectogénicos orales:
   a) Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE): sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo.
   b) Antagonistas adrenérgicos: yohimbina y fentolamina.
   c) Agonistas dopaminérgicos: apomorfina y bromocriptina.
   d) Serotoninérgicos: trazodona.
2. Terapia hormonal: testosterona (i.m. y transdérmica).
3. Inyección intracavernosa de sustancias vasoactivas: alprostadil, papaverina y fentolamina.
4. Supositorio intrauretral: alprostadil.
5. Otros: linsidomina, pentoxifilina y polipéptido intestinal vasoactivo.

Los ensayos clínicos realizados han demostrado las ventajas de los inhibidores de la PDE y del alprostadil en inyección intracavernosa o supositorio intrauretral, por lo que en la actualidad se aconseja el empleo de estas opciones terapéuticas siempre que sea posible.

Inhibidores de fosfodiesterasa

Sildenafilo

Aprobado por la FDA en 1998 y comercializada en varios países desde esa fecha, constituye la primera terapia por v.o. aprobada para el tratamiento de la disfunción eréctil. Su introducción significó un gran avance terapéutico y posibilitó el acceso a la terapéutica de la enfermedad a muchos hombres que no podían emplear otras modalidades.

Mecanismo de acción. El sildenafilo es un potente inhibidor selectivo PDE-5, isoenzima responsable de la degradación del GMPc en los cuerpos cavernosos del pene, que potencia los efectos del óxido nítrico en el músculo liso del cuerpo cavernoso.

Cuando la estimulación sexual causa liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE-5 por el sildenafilo incrementa las concentraciones de GMPc en el cuerpo cavernoso lo que produce relajación del músculo liso, aumento del flujo y la presión sanguínea, e induce la erección del pene (Fig. 18.8). Sildenafilo, en las dosis recomendadas, no tiene efectos en ausencia de estimulación sexual.

Acciones farmacológicas. El sildenafilo potencia el efecto del óxido nítrico en el cuerpo cavernoso. En varios ensayos clínicos controlados y a doble ciegas se ha podido comprobar la superioridad del sildenafilo frente a un placebo para mejorar la erección en presencia de estimulación sexual.

En las dosis usuales, puede producir una modesta vasodilatación periférica. Exhibe efectos en ambos lechos vasculares arteriales y venosos, puede reducir la presión arterial pulmonar y sistémica y el GC. Los cambios producidos en la presión arterial no están relacionados con la dosis o las cantidades plasmáticas de sildenafilo y probablemente sea el resultado de la inhibición de la PDE-5 presente en el músculo liso vascular.

El sildenafilo es varias miles de veces menos selectivo en su efecto inhibitorio sobre la PDE-3 implicada en la contractilidad cardíaca y utilizado en dosis terapéuticas no produce modificaciones en el ECG o la FC.

Aunque se estima que es 10 veces más selectivo sobre la PDE-5 que sobre la PDE-6, isoenzima encontrada en la retina, esta actividad sobre la PDE-6 es suficiente para modificar la fototransducción y puede explicar las alteraciones visuales que en ocasiones pueden ocurrir con dosis de 25 a 50 mg. No se asocia con cambios significativos en la agudeza visual, presión ocular o parámetros pupilares.

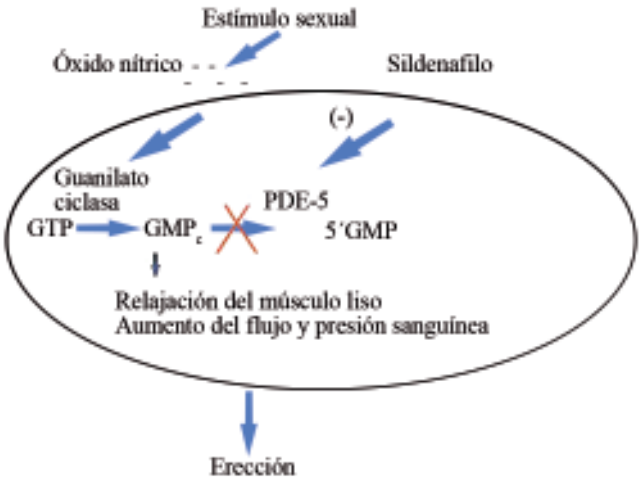


Fig. 18.8. Mecanismo de acción del sildenafilo.

Puede causar hiperemia de la mucosa nasal y disminución del tono del esfínter esofágico, secundario a la inhibición de la PDE-5 a esta,

Se describe además su capacidad para potenciar el efecto inhibitorio de los donadores de óxido nítrico (nitroprusiato de sodio) en la agregación plaquetaria, también relacionado con la presencia de PDE-5 en las plaquetas.

Farmacocinética. Las características farmacocinéticas del sildenafilo se exponen en la tabla 18.6.

En los mayores de 65 años y en la insuficiencia renal, disminuye la aclaración.

Efectos indeseables. Es bien tolerado y sus principales efectos adversos son moderados y transitorios. Los más frecuentes son cefalea, rubefacción, dispepsia, diarrea, congestión nasal y trastornos de la visión.

Sistema nervioso. La cefalea es el efecto adverso más común, puede ser severo y es la primera causa de abandono del medicamento. Probablemente resulte de los efectos vasodilatadores de sildenafilo y se desarrolla tolerancia con el tratamiento continuado.

Con menor frecuencia se han presentado mareos relacionados con los efectos vasodilatadores de sildenafilo en especial con dosis altas (200 mg). Otras reacciones adversas son: ataxia, neuralgias, depresión, neuropatías y trastornos del sueño.

Tabla 18.6. Características farmacocinéticas del sildenafilo

Parámetro farmacocinético	**Sildenafilo**
Absorción	Rápida y casi completa por vía oral.
Biodisponibilidad	Alrededor de 40 %
Concentraciones plasmáticas máximas	De 0,5 a 1h
Unión a proteínas plasmáticas	96 %
Metabolismo	Hepático (sistema citocromo P450) CYP3A4 (ruta principal) CYP2C9 (ruta secundaria) En la insuficiencia hepática aumenta la concentración plasmática
Metabolito	N-desmetil-sildenafilo (20 % actividad)
Tiempo de vida media	De 3 a 5 h
Eliminación	Heces fecales (80 %) Orina (13 %) En los mayores de 65 años y en la insuficiencia renal disminuye la aclaración

Tracto gastrointestinal. La dispepsia seguida de la diarrea son los efectos adversos más comunes. La relajación del esfínter esofágico puede propiciar el reflujo gastroesofágico y los síntomas acompañantes (dispepsia y esofagitis).

Otros efectos adversos menos frecuentes. Vómitos, dolor abdominal, glositis, gingivitis, disfagia, sequedad de la boca, gastritis y colitis.

Efectos oculares. Dificultad transitoria para la distinción de los colores verde y azul, fotofobia y visión borrosa se informan en ocasiones con dosis de 25 a 50 mg, más frecuentes a medida que se aumenta la dosis del medicamento.

Estos cambios visuales son ligeros, persisten durante unos minutos u horas después de la administración y rara vez motivan el abandono del tratamiento.

Son menos frecuentes los reportes de midriasis, conjuntivitis, dolor ocular y cataratas.

Sistema respiratorio. Congestión nasal que aparece secundario a la hiperemia de la mucosa nasal.

Tracto genitourinario. Es poco frecuente la presentación de ereccción prolongada (más de 4 h) y priapismo (erección mantenida y dolorosa por más de 6 h). Se plantea que cerca de la mitad de los hombres que lo manifestaron habían utilizado el sildenafilo combinado con otros medicamentos. Gracias al mecanismo de acción y las propiedades farmacodinámicas de este compuesto es menos probable la presentación de tales eventos en comparación con alprostadil o papaverina en inyección intracavernosa o alprostadil intrauretral.

Interacciones. Las comidas con alto contenido de grasas pueden retrasar la absorción y disminuir las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafilo.

La cimetidina, eritromicina y otros inhibidores de la isoenzima CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del medicamento y, aunque no existen evidencias clínicas de aumento de los efectos adversos, se recomienda comenzar con dosis de 25 mg para minimizar los efectos que puedan producirse. Los inductores enzimáticos como la rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas.

Los diuréticos de asa y ahorradores de potasio y betabloqueadores inespecíficos aumentan el aclaramiento del metabolito activo N-desmetil sildenafilo.

El sildenafilo potencia los efectos vasodilatadores de nitritos y nitratos, como consecuencia se produce hipotensión marcada debido a la acumulación de GMPc, ya que los nitritos y nitratos promueven su formación y el sildenafilo inhibe su degradación.

Usos. Se emplea para el tratamiento de la disfunción eréctil y se ha mostrado eficaz entre 70 y 90 % de los casos, independiente de la gravedad o la edad, observándose menor eficacia en diabéticos y prostatectomizados.

Precauciones y contraindicaciones. Se contraindica en: hipersensibilidad conocida al medicamento, asociada a nitritos y nitratos, sustancias que liberen óxido nítrico y en la insuficiencia hepática o renal grave.

Se debe utilizar con precaución en hipotensión marcada (< 90/50 mm Hg) o hipertensión (> 170/110); accidente isquémico cerebral o infarto agudo del miocardio reciente (últimos 6 meses); insuficiencia cardíaca y enfermedad de las arterias coronarias con angina inestable; retinosis pigmentaria; deformidades anatómicas del pene (angulación, fibrosis de los cuerpos cavernosos o enfermedad de Peyronie); condiciones fisiopatológicas que puedan predisponer al priapismo o erección persistente (anemia drepanocítica, mieloma múltiple y leucemia) y en trastornos hemorrágicos y úlcera péptica activa.

Presentación, vías de administración y dosis. Tabletas de 25 mg, 50 mg y 100 mg v.o., dosis recomendada de 50 mg 1 h antes de la actividad sexual, una sola vez al día. No obstante, el medicamento puede tomarse en cualquier momento desde 4 h hasta 30 min antes del contacto sexual. Según la eficacia y tolerancia la dosis puede ajustarse entre 25 y 100 mg.

Se recomienda una dosis inicial de 25 mg en: mayores de 65 años, insuficiencia hepática o renal y uso concomitante de medicamentos inhibidores de la isoenzima CYP3A4 como eritromicina, cimetidina y ketoconazol.

En la actualidad se dispone de otros inhibidores de la PDE, vardenafilo y tadalafilo. Vardenafilo fue aprobado para el uso clínico en Europa y EE.UU. en el año 2003 y algunos autores lo señalan como el más potente de los tres, en el caso del tadalafilo sobresale por la duración de su efecto cerca de 24 h, sin embargo, no se han publicado estudios suficientes donde se comparen los 3 fármacos.

Alprostadil

Es un análogo de la prostaglandina E1 (PG E1) eficaz en el tratamiento de la disfunción eréctil orgánica (neurogénica o vascular), psicógena y de causa mixta. Aprobado para su uso en inyección intracavernosa y supositorios intrauretrales y ambas modalidades mejoran o facilitan la erección en los hombres que padecen de disfunción eréctil.

Acciones farmacológicas. La vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria son las acciones farmacológicas más importantes del alprostadil.

Induce la erección por medio de la relajación del músculo liso trabecular y dilatación de las arteriolas cavernosas lo que conduce a la expansión del espacio lacunar y el atrapamiento de la sangre secundario a la compresión de las vénulas contra la túnica albugínea. No tiene efectos directos en la eyaculación ni el orgasmo.

En infusión i.v., induce la relajación del músculo liso del conducto arterioso por lo que se ha empleado en neonatos con cardiopatías congénitas, donde es preciso mantener permeable el conducto previo a la cirugía.

Mecanismo de acción. Aunque el mecanismo de los efectos de alprostadil en la disfunción eréctil no está totalmente esclarecido, se plantea que actúa mediante el aumento de las concentraciones de AMP cíclico intracelular.

El alprostadil interactúa con un receptor específico en la membrana celular que estimula a la adenilciclasa y eleva los valores de AMP cíclico intracelular lo que conduce a la activación de proteína quinasa y la relajación del músculo liso. Además, el alprostadil se comporta como un antagonista de las acciones vasoconstrictoras de la norepinefrina al prevenir su liberación neuronal y potencia las acciones vasodilatadoras de otros neurotransmisores diferentes de los adrenérgicos y colinérgicos.

Farmacocinética. Para el tratamiento de la disfunción eréctil el alprostadil se administra por inyección intracavernosa o supositorio intrauretral. Administrado por vía uretral se absorbe a través de la mucosa uretral y se distribuye por el cuerpo esponjonso y los cuerpos cavernosos. En el plasma se une principalmente a la albúmina (81 %) y en menor grado a las alfa globulinas. Tan pronto como alprostadil alcanza la circulación sistémica, es rápidamente metabolizado y se elimina fundamentalmente por vía renal.

Efectos indeseables. Es bien tolerado por la mayoría de los pacientes y los efectos adversos que se asocian con su uso son ligeros y transitorios.

Tras la inyección intracavernosa, el efecto adverso más frecuente es el dolor en el sitio de inyección en el pene, está descrito como leve y transitorio y solo un reducido número de pacientes ha interrumpido el tratamiento por esta causa. Es menor la incidencia de priapismo, fibrosis de los cuerpos cavernosos, hematomas, equimosis y efectos sistémicos como hipotensión arterial.

La administración de supositorios intrauretrales puede producir dolor en el pene, la uretra y los testículos, fundamentalmente en el pene. Se describen otras reacciones adversas como sangrado y ardor uretral, además puede producir irritación y prurito vaginal en las compañeras de los hombres que lo utilizan, por lo que se recomienda emplear condón. La hipotensión, vértigos o síncope son poco frecuentes.

Interacciones. No se ha informado sobre interacciones medicamentosas de importancia clínica, se han realizado varios estudios y sin demostrar alteración en la farmacodinamia de alprostadil asociado a antihipertensivos, diuréticos, aspirina, digoxina, warfarina, gliburida e insulina.

Debe utilizarse con precaución junto a la heparina, pues la administración i.v. del medicamento asociado a heparina produce aumento del tiempo parcial de tromboplastina.

Usos. Tratamiento de la disfunción eréctil neurogénica, vascular, psicógena o de causa mixta.

Como prueba diagnóstica de la disfunción eréctil.

Precauciones y contraindicaciones. Contraindicado en la hipersensibilidad al medicamento, condiciones fisiopatológicas que puedan predisponer al priapismo o erección persistente (anemia drepanocítica, mieloma múltiple y leucemia), deformidades anatómicas del pene como angulación, fibrosis de los cuerpos cavernosos o enfermedad de Peyronie. Los pacientes con prótesis de pene no deben emplear el alprostadil.

Se utilizará con precaución en los pacientes con defectos de la coagulación o que reciben tratamiento con fármacos anticoagulantes, para evitar sangrados después de la inyección intracavernosa.

Presentación, vías de administración y dosis. Viales que contienen 5, 10, 20 y 40 g/mL para inyección intracavernosa; supositorios intrauretrales que contienen 125, 250 y 500 g y 1 mg.

La dosis de alprostadil se debe individualizar en dependencia de la respuesta eréctil de cada paciente y la dosis inicial se administra por el médico e inicialmente solo se podrán administrar 2 inyecciones en un día, en caso de que fuera necesario por ausencia de respuesta a la primera dosis.

Inyección intracavernosa; disfunción eréctil neurogénica; dosis inicial entre 1,25 y 60 g

Disfunción eréctil vascular, psicógena o mixta: Dosis inicial de 2,5 a 10 g. No sobrepasar los 60 g.

La dosis de mantenimiento a emplear será la determinada inicialmente de acuerdo con la respuesta de cada paciente. La inyección intracavernosa de alprostadil no se administrará más de 3 veces a la semana con intervalos de al menos 1 día entre cada dosis.

Supositorio intrauretral; dosis inicial de 125 a 250 g, que puede incrementarse en una segunda visita hasta 500 o 1 000 g. La dosis de mantenimiento a emplear se determina inicialmente de acuerdo con la respuesta de cada paciente y no deben administrarse más de 2 supositorios en 24 h.

Otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la disfunción eréctil:

1. Antagonistas alfa adrenérgicos: la yohimbina es un antagonista alfa adrenérgico que al estimular la actividad colinérgica aumenta el flujo sanguíneo en el pene e induce la erección. Se ha utilizado con resultados discretos en la disfunción eréctil psicógena y no parece ser útil en la de causa orgánica. Este agente puede aumentar las concentraciones de catecolaminas y producir una elevación, dosis dependiente, de la presión arterial y la FC. No se dispone de datos sobre su efectividad a largo plazo y la Asociación Americana de Urología no recomienda su uso por considerarla una opción de escaso valor terapéutico.

   La fentolamina por v.o. se utiliza en países como México y Brasil pero es necesario concluir los estudios que respalden su eficacia antes de generalizar su uso.
2. Agonistas dopaminérgicos: la apomorfina actúa a nivel central promoviendo la erección y es particularmente útil en la disfunción eréctil de causa psicógena. Se recomienda por vía sublingual para reducir la incidencia de náuseas. Este medicamento está recientemente aprobado para el uso en Europa, no así en los EE.UU. La bromocriptina se reserva para los casos en que se detecta hiperprolactinemia.
3. Terapia hormonal: está indicada en pacientes con valores séricos de testosterona inferiores a 9 ng/dL. Previo a la administración es necesario hacer un examen físico detallado, en especial en pacientes mayores de 65 años con riesgo elevado de padecer cáncer de próstata y es preciso determinar antígeno de superficie prostático antes y durante el tratamiento. Se empleará la vía i.m. (200 mg cada 2 semanas) o los parches de testosterona. No se utiliza la v.o. por el peligro de hepatotoxicidad. Después de 2 o 3 dosis debe realizarse una nueva determinación de las cantidades de testosterona y reevaluar la función eréctil, si pasado este tiempo el paciente no manifiesta una mejoría es muy probable que la deficiencia hormonal no sea la única causa de la disfunción sexual.
4. Inyección intracavernosa de otras sustancias vasoactivas: los agentes utilizados tienen en común la capacidad de producir relajación de las arterias del cuerpo cavernoso, aumentando el aporte sanguíneo al pene. En el caso de la fentolamina, se administra asociada a la papaverina, ya que no induce erecciones completas por sí mismo. Aunque se han obtenido buenos resultados con esta asociación, en los estudios comparativos realizados, el alprostadil se ha mostrado superior e incluso produce efectos beneficiosos en pacientes que no responden a la papaverina. El uso prolongado de este último se ha asociado con la aparición de lesiones fibrosas en los cuerpos cavernosos causantes de curvaturas del pene y erecciones dolorosas.

Bibliografía

"Seguridad de Sildefilo". Butlletí groc 1998; 11(5): 22.

"Sildenafil for erectile dysfunction. Drugs and Therapeutics Bulletin 1998; 36(11): 81-84.

"Sildenafilo": perfil de un medicamento. Bol Ter Andal 1999; 15 (3): 7-8.

"Tratamiento de la disfunción eréctil: ¿Qué se puede hacer?" Bol Ter Andal 1995; 11(5): 17-20.

Alvernia, S. y S. Palacios (2004): "Fitoestrogénos y la salud de la mujer". Disponible en URL: http://www.encolombia.com/meno6100-fitoestro.htm (sept).

Archer, D.F. (2001): "The effect of the duration of progestin use on the ocurrence of endometrial cancer in posmenopausal women". Menopause; 8: 245-251.

Ascoli, M. y D.L. Segaloff (1996): "Hormonas adenohipofisarias y sus factores liberadores hipotalámicos". En Hardman, J.G., L.E. Limbird y Goodman-Gilman En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 9na. ed., pp. 1447-1468.

Bain, J. (2001): "Andropause. Testosterone replacement therapy for aging men". Can Fam Physician; 47: 91-7.

Beers, M.H. y R. Berkow (1999): "Infertility". En The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 17 ed. New Jersey: Medical Service, USMEDSA, USHH. Disponible en URL: http://www.merck.com/pubs/mmanual/section18/chapter245/245a.htm.

Brock, G.D. (2001): "New horizons in erectile dysfunction therapy. Urology treatment update"13. Disponible en URL: http:// urology.medscape.com/urology/treatment update/2001/tu01/ tu01-01.html.

Bromocriptine. DrugInfo. Disponible en URL: http:// promini.medscape.com/drugdb/drug_uses_dosage.asp? DrugCode=1%2D2834& DrugName=BROMOCRIPTINE+ MESYLATE+ORAL&DrugType=1.

Clutter, W.E. (2001): "Endocrine diseases". En Ahya, S.N., K. Flood y S. Parajonthi. Washington manual of medical therapeutics. 30 ed.Washington: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 473-488. Disponible en URL: http:// home.mdconsult.com/das/book/view/949/148.html/top.

Comhaire, F.H. (2000): "Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male". European Urology;38 (6): 655-62.

Coutado, A. (2004): "Menopausia y terapia hormonal". Guías Clínicas;4 (9). Disponible en URL: http://www.fisterra.com/ guias2/menopausia.htm.

Drife, J.O. (2001): "The third generation pill controversy ("continued")". BMJ; 323: 119-120.

Drugs in the pre-operative period: 3. Hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. Drugs and Therapeutics Bulletin 1999; 37(10): 78-80.

Ganirelix. DrugInfo. Disponible en URL: http:// promini.medscape.com/drugdb/drug_uses_dosage.asp? DrugCode=2 %2D212198& DrugName=FOLLITROPIN+ BETA%2CRECOMR%2FGANIRELIX+ACETATE+ INJECTION&DrugType=0.

Gonadorelin. DrugInfo. Disponible en URL: http:// promini.medscape.com/drugdb/drug_uses_dosage.asp? DrugCode=2 %2D21094 &DrugName=GONADORELIN+ INJECTION&DrugType=1.

Guyton, A.C. y J.E. Hall (1998): Tratado de fisiología médica. 9na. ed, La Habana. Editorial de Ciencias Médicas.

Heaton, J.P. y A. Morales (2001): "Andropause: a multisystem disease". Can J Urol; 8 (2): 1213-22.

Hernández-López, C. (2000): "Drugs do not only relieve male menopause". BMJ; 321: 451.

Hulley, S., C. Furberg, E. Barret-Connor, J. Cauley, D. Grady, W. Haskell W, et al. (2002): "Non cardiovascular diseases outcomes during 6,8 years of hormone replacement therapy". JAMA; 288: 58-66.

Kemmeren, J.M. y A. Algra (2001): "Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis". BMJ; 323: 131.

Levonelle-2 for emergency contracepcion. Drugs and Therapeutics Bulletin 2000; 38(10): 75-77.

Levonorgestrel. Drug information. Disponible en URL: http:// home.mdconsult.com/das/drug/view/11906966.

Liithy, I.A. (2004): "Terapia hormonal de reemplazo". Rev Química Viva; 2 (3): 45-52.

Lue, T.F. (1998): "Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile disfunction and priapism". En Walsh, P.C., A.B. Retnik, D.E. Vaughan, A.J. Wein Campbell´s Urology. Saunders Company, Philadelphia, 7ma. ed., pp. 1167-1171. Disponible en URL: http:// home.mdconsult.com/das/ book/view/604/1108.html/top.

MacLennan, A., S. Lester y V. Moore (2004): "Oral hormone replacement therapy for general menopausal symptons (cochrane review)". En The cochrane library, issue 1. Oxford: Update Sofware. [Texto completo en español en Cochrane Plus].

Martino, M.A., y G.A. Bachmann (2001): "Menopause". En Raquel, R.E., E.T. Bope Aproved methosd of treatment for the practicing physician. conn`s current. Therapy. Saunders Company, Philadelphia, 53 ed., pp. 1096-1099. Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/book/11881526/ view/935.

McGarry, K.A. y D.P. Kiel (2000): "Posmenopausal osteoporosis. Strategies for preventing bone loss avoiding fracture". Postgraduate medicine; 108 (3): 79-91.

Meacham, R.B. (2001): "Androgen replacement in the ageing men". Infect Urol; 14(2): 30.

Menotropins. Drug information. Disponible en URL: http:// home.mdconsult.com/das/drug/view/11887264.

Million Women Study Collaborators (2003): "Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study". Lancet; 362: 419-27.

Mishell, D.R. (2000): "Oral steroid contraceptives". En Bennett, J.C. L. Goldman Goldman: Cecil textbook of medicine. Saunders Company, Philadelphia, 21 ed., pp. 1341-1345. Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/book/11913194/ view/882.

Nurberg, H.G., P.L. Hensley, A.J. Gelenberg, M. Fava, J. Lauriello y S. Pain (2003): "Treatment of antidepresant-assioated sexual dysfuntion with sildenafil: a randomized controlled trial". JAMA; 289:56-64.

Osathanondh, R. (1999): "Concepcion control". En Ryan, K.J., R.S. Berkowitz, R.L. Barbieri y A. Dunaif (1999): Kistner's gynecology & women's health. Mosby, St. Louis, 7ma. ed. Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/book/ 11913194/view/866.

Padrón, R.S. (1998): Infertilidad femenina. Editorial Científico Técnica, La Habana..

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Churchill-Livingstone, London, 4ta. ed.

Rosenfeld, G.C. y D.S. Loose-Mitchell (1998): Pharmacology. Williams & Wilkins, Baltimore, 3ra. ed.

Rosenstein, E. (1999): Diccionario de especialidades farmacéuticas. PLM, Bogotá, 20 ed.

Rowlands, S., H. Devalia y R. Lawrenson (2001): "Preferential prescribing of type of combined oral contraceptive pill by general practicioners to teenagers with acne·. Eur J Contracept Reprod Health Care; 6 (1): 9-13.

Ryan K.J., R.S. Berkowitz, R.L. Barbieri y A. Dunaif (1999): Kistner's gynecology & women's health. Mosby, St. Louis, 7ma. ed. Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/ book/11913194/view/866.

Schneider, H.P. (2000): "The role of antindrogens in hormone replacement therapy". Climateric; 3(2): 21-7.

Schrefer, J. (2001): Mosby's genRx®, 11th ed, St. Louis: Mosby. Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/drug/ view/11914447.

Steinkampf, M.P. (2001): "Amenorrhea". En Raquel, R.E. y E.T. Bope Lasted aproved methosd of treatment for the practicing physician. conn`s current therapy. 53 ed. Philadelphia: Saunders Company. p. 1096-1099. Disponible en URL: http:// home.mdconsult.com/das/book/11913194/view/935.

Stewart, S.C. y G.S. Stewart (2001): "Impotence". En Raquel, R.E. y E.T. Bope Lasted aproved methosd of treatment for the practicing physician. conn`s current therapy. 53 ed. Philadelphia: Saunders Company; 2001. p. 733-736. Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/book/view/935/ 1035.html/top.

Tierney, L.M., S.J. McPhee y M.A. Papadakis (2001): Current medical diagnosis & treatment. Editorial Mc Graw-Hill, New York, 40 ed.

Utian, W.H., D. Shoupe, G. Bachmann, J.V. Pinkerton y J.H. Pickar (2001): "Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate". Fertil Steril; 75: 1065-79.

Vandebroucke, J.P., J. Rosing, K.W. Bloemenkamp, S. Middeldorp, F.M. Helmerhorst, B.N. Bouma, et al.(2001): "Oral contraceptives and the risk of venous trombosis". N Engl J Med; 344(20): 1527-35.

Vera, O. (1999): "Sildenafilo una nueva alternativa en el tratamiento de la impotencia sexual masculina". Boletín Informativo de Medicamentos; 42: 2-7.

Vermeulen, A. (2000): "Andropause". Maturitas; 34 (1): 5-15.

William, C.L.y G.M. Stancel (1996): "Estrogens and progestins". En Hardman, J.G., L.E. Limbird y Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. Editorial Mc Graw-Hill, New York, pp. 1411-1440.

Wilson, J.D., D.W. Foster, H.M. Kronenbergy P.R. Larsen (1998): Wilson: Williams Textbook of endocrinology. 9na. ed. Philadelphia: Saunders Company. Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/book/11913194/view/850.

Wood, M.J. y J.L. Cox (2000): "HRT to prevent cardiovascular disease. What studies show, how to advise patients". Postgraduate medicine; 108 (3): 59-72.

Writing Group for the Women´s Health Initiative Investigators (2002): "Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women". JAMA; 288: 321-333.



Capítulo 19

Osteoporosis

Ricardo González Álvarez

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea (osteopenia) y el deterioro de la microarquitectura del hueso, lo que conduce a un incremento de su fragilidad y riesgo de fractura. Los mecanismos que operan en su patogénesis no se han esclarecido por completo, pero se ha demostrado que en el desarrollo de la enfermedad está involucrado un desequilibrio entre los procesos de formación y de resorción ósea a favor de este último, lo que conduce a una pérdida neta de la masa ósea.

Las fracturas vertebrales, del radio, la cadera y del húmero están asociadas con la osteoporosis, son las primeras las más frecuentes y pueden provocar deformidad y dolor; pero la incapacidad y la pérdida de independencia que sigue a la fractura de la cadera es un gran problema de salud en Cuba y otros países al que también se asocia un elevado costo económico. El envejecimiento es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis y, dado que la población mundial de ancianos se ha incrementado significativamente, este hecho se acompaña de un ascenso en la prevalencia de la enfermedad. Los factores de riesgo adicionales incluyen el sexo femenino particularmente en el período posmenopáusico, las enfermedades crónicas del hígado y riñón, el exceso de hormonas tiroideas y de glucocorticoides, la inmovilización, la hipercalciuria, el alcoholismo y el hábito de fumar entre otros. Cuando la pérdida ósea afecta fundamentalmente al hueso trabecular, las fracturas se producen sobre todo en la columna vertebral y se le denomina osteoporosis tipo I. Cuando afecta también al hueso cortical, la fractura más típica es la de cadera y se le clasifica como osteoporosis tipo II. La menopausia ocasiona principalmente una osteoporosis tipo I apareciendo las fracturas vertebrales hacia los 60 y los 65 años (10 a 15 años después de la menopausia).

Factores de riesgo para la osteoporosis:

1. Edad mayor de 60 años y especialmente en adultos con más de 70 años.
2. Sedentarismo.
3. Dieta pobre en calcio.
4. Sexo femenino.
5. Factores genéticos.
6. Hábito de fumar.
7. Alcoholismo.
8. Déficit de vitamina D.
9. Menopausia precoz.
10. Uso frecuente de tratamiento con corticoesteroides.

El envejecimiento es el principal responsable de la osteoporosis tipo II teniendo las fracturas de la cadera su máxima incidencia después de los 70 años de edad.

La prevención de la enfermedad ha constituido un objetivo fundamental de muchas investigaciones sobre los factores nutricionales y epidemiológicos involucrados en esta, y han permitido formular importantes recomendaciones sobre las modificaciones en la dieta y el estilo de vida que contribuyen a la prevención de la osteoporosis. Así por ejemplo se ha demostrado que la ingestión diaria de leche y otros productos lácteos ricos en calcio y también de vegetales constituyen un elemento muy importante en la prevención de esta enfermedad. También hay disponibles fármacos y regímenes terapéuticos que pueden retardar la pérdida ósea o incrementar su formación. Sin embargo, antes de exponer las propiedades y actividad farmacológica de los medicamentos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, se considera necesario describir en forma resumida algunos aspectos del metabolismo del hueso que son relevantes en su patogenia, lo que permitirá una mejor comprensión de las bases farmacológicas de su terapéutica.

Prevención de la osteoporosis:

1. Ingestión de dieta rica en calcio y vitamina D.
2. Realizar ejercicios físicos regularmente.
3. Evitar el alcoholismo.
4. Evitar el habito de fumar.

Aspectos fisiopatológicos de la osteoporosis

Primero que todo se debe tener presente que el hueso es un órgano metabólicamente activo que sufre de forma continua de ciclos de resorción (pérdida o desgaste) seguidos por la formación en sitios específicos de las denominadas unidades de remodelación ósea. Un ciclo se inicia por activación de las células de revestimiento del hueso, las cuales son de origen osteoblástico y cuya activación se debe a la acción de la hormona paratiroidea. A continuación el hueso mineralizado se expone a la acción de los osteoclastos produciéndose la resorción ósea por la liberación de enzimas proteolíticas y el reclutamiento de los osteoclastos. Posteriormente los osteoclastos son sustituidos por los osteoblastos los cuales llenan la cavidad resorbida revistiéndola con nueva matriz que después es calcificada.

En el hueso normal las fases de resorción y de formación están acopladas estrechamente de tal forma que la cantidad de hueso resorbido es equilibrada por el nuevo hueso formado, no existiendo pérdida neta. Sin embargo, a partir de la cuarta década de la vida comienza a producirse la pérdida ósea identificada con 2 patrones fundamentales: una fase lenta dependiente de la edad, que sucede tanto en mujeres como en hombres y una fase acelerada transitoria que dura de 3 a 6 y posiblemente hasta 20 años y que ocurre en las mujeres después de la menopausia. En ambos casos la pérdida ósea neta es el resultado de un desequilibrio entre resorción y formación. La pérdida ósea dependiente de la edad está asociada con afectación de la actividad de los osteoblastos, por lo que las cavidades formadas en el proceso de resorción del hueso son llenadas de forma incompleta. Cuando sobreviene la menopausia acompañada con una deficiencia de estrógenos, el desequilibrio resorción-formación del hueso se amplifica y conduce a una pérdida ósea acelerada, y es esta aún mayor en mujeres que se han sometido a una ovariotomía.

Metabolismo del calcio en la osteoporosis

El balance del calcio en el organismo depende de su absorción por el TGI y de las pérdidas obligatorias de este por la orina y las heces fecales, así como de la acción coordinada de las hormonas parathormona (PTH), 1,25-dihidroxi vitamina D y de la calcitonina que controlan el metabolismo del calcio. De acuerdo con la teoría sobre la deficiencia de calcio en la osteoporosis, una ingestión o absorción deficiente o un incremento de su excreción producirá una pérdida neta de calcio en el hueso, mediado por la PTH. Los huesos contienen 99 % del calcio total del organismo, manteniendo el calcio ionizado del plasma dentro de estrechos límites. La resorción del calcio no se logra selectivamente y es por lo tanto acompañada por la destrucción del tejido óseo con la concomitante reducción de la masa ósea y el desarrollo de la osteoporosis.

La PTH es una hormona peptídica que se secreta por las glándulas paratiroideas en respuesta a una concentración disminuida de calcio ionizado del plasma y es la responsable primaria de la homeostasis del calcio; estimula la resorción del calcio del hueso y actúa en el riñón para incrementar su reabsorción; disminuye la reabsorción del fósforo e incrementa la actividad de la enzima 1 α hidroxilasa que convierte a la 25-hidroxivitamina D en la hormona activa 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), que estimula a su vez la absorción gastrointestinal del calcio. La PTH acelera la formación de los osteoclastos, lo que conlleva al incremento de la resorción ósea. La acción celular de la PTH se realiza mediante los receptores específicos de membrana asociados a proteínas G que activan la adenilciclasa e inician una cascada de fosforilaciones intracelulares no identificadas totalmente todavía. Estas reacciones están muy relacionadas con los movimientos del calcio por medio de la activación de canales y/o bombas de membrana y de la cesión de calcio a lo largo de compartimentos celulares.

A pesar de su importancia fisiológica en la homeostasis del calcio, la PTH no tiene aplicación actual desde el punto de vista terapéutico, ya que sus efectos son sustituidos satisfactoriamente con la administración de los metabolitos de la vitamina D y de los suplementos de calcio.

Fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.

1. Vitamina D y sus derivados.
2. Preparados farmacéuticos de calcio.
3. Estrógenos.
4. Calcitonina.
5. Fluoruros.
6. Bisfosfonatos.

Vitamina D y sus derivados

Historia

La vitamina D es el nombre que se le dio a una sustancia esteroidal liposoluble (calciferol), contenida en el aceite de hígado de bacalao que tenía la propiedad de prevenir y curar el raquitismo.

Inicialmente a la vitamina D se le atribuyó un papel pasivo en el metabolismo del calcio y se pensaba que solo permitía una buena absorción del calcio contenido en la dieta. Sin embargo, actualmente se conoce que la vitamina D juega un papel protagónico en los mecanismos homeostásicos que operan en el metabolismo de este ión, por lo que debe considerarse una hormona.

La vitamina D2 (calciferol) proveniente de la dieta y la que se sintetiza en forma intrínseca en la piel con el concurso de la irradiación ultravioleta solar (vitamina D3 o colecalciferol) requieren de activación metabólica por la fracción microsomal hepática y mitocondrial del riñón, para poder ejercer sus acciones sobre los tejidos efectores. Dado que en el hombre los efectos farmacológicos de ambas vitaminas no difieren, se denominan en lo sucesivo como vitamina D.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. En la actualidad se considera que la forma activa de la vitamina D es el calcitriol (1,25-'OH'2 colecalciferol), ya que es el producto que muestra mayor actividad biológica y es unas mil veces más potente que su precursor, no requiere de la presencia del hígado ni del riñón para ejercer su actividad y actúa con mayor rapidez que cualquier otro derivado. Su concentración plasmática es de unos 30 pg/mL.

El calcitriol facilita la absorción de calcio y fósforo en el intestino y aumenta el transporte a través de las células de la mucosa. Para esto se fija a receptores específicos citosólicos y, al igual que otras moléculas esteroideas, penetra en el núcleo, donde favorece la formación de ARN mensajero necesario para sintetizar proteínas fijadoras de calcio. Estas proteínas actúan sobre la membrana luminal para facilitar la difusión transmembrana y en el citoplasma favoreciendo el paso del calcio hasta los sistemas de transporte de la membrana basolateral de las células de la mucosa, realizándose así la extrusión de calcio en esta zona contra un gradiente electroquímico, merced a la acción de una ATPasa-Ca^{2+} dependiente y del sistema intercambiador Ca^{2+}/Na^{+}.

En el hueso, las acciones de la vitamina D son complejas y en parte contrapuestas, porque si bien cuando hay déficit de vitamina D aparecen el raquitismo y la osteomalacia por desmineralización del hueso, su presencia excesiva provoca resorción del hueso con hipercalcemia y toxicidad celular por exceso de calcio. Sin embargo, diversos autores han informado que la vitamina D facilita la mineralización ósea en dosis bajas y moderadas, disminuyendo la resorción aunque sin incrementar la formación ósea.

En el riñón la vitamina D facilita la reabsorción de calcio y fosfatos, al favorecer la reabsorción activa de estos en el túbulo proximal.

Farmacocinética. La vitamina D y sus metabolitos se absorben en el intestino delgado con el concurso de las sales biliares, estando reducida en casos de cirrosis biliar y/o de enfermedad celíaca. La absorción también disminuye con el incremento de la edad. En el plasma esta se encuentra unida a una globulina alfa denominada proteína fijadora de vitamina D.

La vitamina D se almacena en los tejidos grasos. La bilis es su principal vía de excreción.

Reacciones adversas. La administración excesiva de vitamina D produce un cuadro tóxico de hipervitaminosis más frecuente en niños que en adultos. La dosis causante oscila alrededor de las 50 000 U/día o más. La administración simultánea de tiazidas acentúa la intoxicación. La hipercalcemia que se produce provoca debilidad, cansancio, fatiga, náuseas, vómitos y por afectación del riñón, poliuria, polidipsia, y pérdida de la capacidad de concentrar la orina. También puede producirse nefrocalcinosis.

Interacciones. Se ha demostrado una interacción importante de la vitamina D con la fenitoína o el fenobarbital. Así los pacientes tratados con agentes anticonvulsivantes presentan incidencia elevada de raquitismo y osteomalacia, disminuyendo los efectos de la vitamina D sobre la absorción intestinal de calcio y sobre la resorción ósea. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de calcifediol (25-hidroxicolecalciferol) están disminuidas en pacientes tratados con anticonvulsivantes, sugiriéndose que estos aceleran el metabolismo de la vitamina D y su conversión en productos inactivos.

Usos terapéuticos. La vitamina D es un fármaco de elección para el tratamiento de la osteoporosis. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que es más efectiva cuando se administra asociada con suplementos de calcio, aunque esta asociación beneficiosa dentro de ciertos rangos de dosis de ambos agentes, puede convertirse en perjudicial al paciente

cuando se excede en su empleo. Otros usos de la vitamina D lo constituyen el hipoparatiroidismo, el raquitismo, la osteomalacia y la osteodistrofia renal.

Presentación, vías de administración y dosis. El calciferol (vitamina D pura) se encuentra en cápsulas o tabletas que contienen 1,25 mg (50 000 U). También se expende una solución oral de la vitamina 8 000 U/mL en propilenglicol. Para la administración i.m. existe un preparado oleoso inyectable.

El dihidrotaquisterol se presenta en tabletas de 0,125 y 0,4 mg, cápsulas (0,125 mg) y solución oleosa (0,25 mg/mL) y el calcifediol en cápsulas de 20 a 50 mg. El calcitriol se presenta en cápsulas que contienen 0,25 y 0,5 mg y como inyectable 1 o 2 mg/mL. Aunque su dosificación debe ser ajustada a cada paciente, a menudo son efectivos 0,5 a 1 mg diario. Una actividad similar a la del calcitriol tiene el alfacalcidol, también muy utilizado.

En la actualidad se considera que dosis diarias de 800 a 1 000 U de vitamina D reducen la incidencia de fracturas en ancianos y en mujeres en período posmenopáusico. El uso de dosis mayores de vitamina D que las anteriores requiere que las dosis de calcio administrado no exceda de 500 mg para evitar efectos tóxicos.

Preparados farmacéuticos de calcio

Actualmente existe un consenso de que el calcio solo no es un agente efectivo en los pacientes con osteoporosis y portadores de fracturas. Sin embargo, el suministro de calcio constituye en estos pacientes una terapéutica concomitante importante. Así por ejemplo la administración de calcio junto con estrógenos permite el uso de una dosis menor de este último para alcanzar el efecto deseado. También se ha demostrado el efecto beneficioso de la asociación del calcio con vitamina D, calcitonina y otros fármacos de elección en la terapéutica de la osteoporosis.

Los requerimientos de calcio oscilan entre 1 000 y 1 500 mg/día. El calcio puede administrarse en forma medicamentosa o alimentaria (un vaso de leche de 250 mL contiene unos 300 mg de calcio).

Con relación a los preparados farmacéuticos del calcio existen diversas sales que en ocasiones se asocian en un mismo preparado. Los más utilizados son el gluconato y lactato de calcio v.o. y vía parenteral, no producen irritación gastrointestinal. Por vía i.v. revierten de forma rápida la hipocalcemia; el carbonato de calcio que neutraliza la acidez gástrica; el ascorbato, el glicerofosfato y el fosfato de calcio. En años recientes se ha desarrollado en algunos países un preparado denominado hidroxiapatita microcristalina en forma oral que está preparada a partir de hueso bovino y contiene calcio, fosfato y trazas de fluor en proporciones fisiológicas. Se absorbe bien y se tolera adecuadamente, aunque es más caro que otros preparados de calcio.

Estrógenos

Dado que las acciones de los estrógenos sobre el sistema reproductor femenino y el desarrollo sexual así como sus efectos adversos, se han expuesto en el tema correspondiente, se limitará en este a explicar sus acciones farmacológicas y su uso en la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica para la que son medicamentos de elección.

Se ha demostrado que la terapéutica de restitución de estrógenos es efectiva en prevenir la pérdida ósea que ocurre en el período posmenopáusico, pero su efecto en restablecer la masa ósea perdida es objeto de debate.

Después de varios meses de administración de estrógenos en pacientes posmenopáusicas, el balance del Ca^{+2} se hace positivo, la resorción ósea disminuye hasta sus valores normales y la incidencia de fracturas de cadera se reduce. El tratamiento con estrógenos inmediatamente después del establecimiento de la menopausia está recomendado por muchos autores, ya que una vez perdida la masa ósea no se recuperará fácilmente. Sin embargo, otros sugieren que la intervención terapéutica debe realizarse más próxima a la edad en que la mayoría de las fracturas de cadera ocurren. Los efectos de los estrógenos para prevenir la pérdida ósea se relacionan con las dosis utilizadas. Para conservar la masa ósea en la osteoporosis se adminstra en tabletas en dosis de 0,625 mg/24 h en ciclos de 25 días de tratamiento y descanso de 5 días. Sin embargo, los efectos positivos de los estrógenos sobre el balance de calcio y la densitometría ósea desaparecen rápidamente cuando se suspende el tratamiento. Los efectos pueden ser mayores cuando se agrega Ca^{+2} y/o fluoruro al régimen terapéutico. Estudios recientes recomiendan que el tratamiento con estrógenos debe continuarse por más de 10 años o tal vez indefinidamente para lograr una reducción permanente del riesgo de fractura de la cadera, pero en muchos casos los efectos adversos sonun obstáculo para cumplir esta indicación.

Efectos farmacólogicos y mecanismo de acción. Los estrógenos inhiben la resorción ósea. El mecanismo de acción de los estrógenos está vinculado a una inhibición de los osteoclastos en un proceso mediado por citoquinas y factores de crecimiento que está

en la actualidad bajo investigación. La pérdida ósea inducida por déficit de estrógenos afecta fundamentalmente al hueso compacto particularmente en la región endocortical y que se acompaña de un incremento en la porosidad intracortical. La administración de estrógenos revierte estos efectos en el hueso compacto incrementando la resistencia del hueso. En otras palabras el tratamiento con estrógenos produce engrosamiento y aumento de la fortaleza ósea y reduce la porosidad intracortical. Este efecto es responsable de la eficacia de los estrógenos para reducir el riesgo y la incidencia de las fracturas. Actualmente se considera que el calcio y la vitamina D (400 UI) deben ser administrados con el estrógeno para incrementar el efecto farmacológico de este.

Calcitonina

Es un polipéptido de 32 aminoácidos sintetizado en las células C del tiroides y su secreción depende de la concentración de calcio en el plasma, el aumento de calcio induce la síntesis y liberación de la calcitonina, mientras que la hipocalcemia las reduce, es su acción inversa a la ejercida por la PTH. La mujer tiene niveles basales de calcitonina menores que el hombre, especialmente después de la menopausia.

Para uso terapéutico existen 3 formas de calcitonina: la humana, la de salmón y una modificación de la de anguila denominada elcatonina.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. Su acción fundamental la realiza en el hueso donde inhibe el proceso de resorción y como consecuencia reduce los valores circulantes de calcio. La inhibición de la resorción ósea se debe a la acción inhibidora sobre la actividad de los osteoclastos y a la larga a la reducción del número de estos. La acción estimulante sobre los osteoblastos es en cambio objeto de debate y no está aún demostrado convincentemente.

El efecto hipocalcemiante agudo es poco apreciable en el adulto normal, en que la resorción ósea es lenta, pero se observa bien en el niño en el que hay una gran velocidad de recambio óseo, así como en la enfermedad de Paget.

La calcitonina previene y reduce la resorción ósea estimulada por la PTH, tanto *in vivo* como *in vitro*. La calcitonina actúa sobre receptores específicos en el hueso, el riñón y la mama, en este último órgano, su efecto influye en la regulación del contenido de calcio en la leche materna. Posee también propiedades analgésicas demostradas en dolores asociados a procesos metastásicos óseos.

Farmacocinética. Contrariamente a lo que ocurre con la vitamina D, la calcitonina no afecta la absorción de calcio por el TGI. La calcitonina se degrada en el estómago por lo cual su administración es por vía parenteral. La biodisponibilidad por vía i.m y s.c es de 70 %. Por esta última, la concentración máxima se alcanza a los 30 min y desaparece de la circulación en unas 12 h. Se metaboliza fundamentalmente en el riñón, la semivida es de unos 30 min por vía i.v y de 60 a 90 min por vía i.m.

La calcitonina también se absorbe por vía nasal y un preparado farmacéutico está desarrollado para su administración por esta vía en que se requiere utilizar una dosis mayor por razones de biodisponibilidad.

Reacciones adversas. La calcitonina tiene un buen margen de seguridad y una incidencia baja de reacciones adversas. Las principales son las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal) que pueden aparecer en 10 % de los casos, y menos frecuentemente los trastornos vasculares (enrojecimiento de cara y manos y dolor local en el sitio de absorción). La calcitonina no tiene efectos adversos en la estructura y fortaleza del hueso.

Se pueden desarrollar anticuerpos contra la calcitonina, pero la de salmón mantiene su actividad biológica aún en presencia de un título elevado de anticuerpos. Teniendo en cuenta este aspecto se recomienda administrarla de forma interrumpida (por ejemplo meses alternos o 10 días en el mes).

Usos terapéuticos. No se ha podido demostrar que la calcitonina ejerza un efecto beneficioso en el período inmediato posterior a la menopausia, pero sí una reducción de la pérdida ósea y de la incidencia de fracturas en mujeres ancianas se ha informado por diversos autores en ensayos clínicos realizados.

Aunque la calcitonina se ha utilizado en un rango de 50 a 200 U, esta última dosis ha demostrado ser la más efectiva terapéuticamente. En ensayos clínicos recientes se comprobó que una dosis intranasal de 200 U 3 veces a la semana no fue efectiva, pero administrada diariamente fue capaz de mantener la densidad de la masa ósea tanto en las vértebras como en el fémur, aunque no produjo incremento de este parámetro, lo que sí logran los estrógenos y los bisfosfonatos. Por lo tanto, la calcitonina tiene un efecto mínimo (estabilización) sobre la densidad ósea total menor que el producido con los estrógenos, los bisfosfonatos y la vitamina D.

En otro ensayo clínico reciente se demostró que 200 UI de calcitonina de salmón administrada en meses alternos durante 2 años incrementó la densidad

ósea y el espesor vertebral en 2 % mientras en el grupo control tratado solo con calcio estos parámetros disminuyeron en 6 y 3 % respectivamente.

En resumen, la calcitonina se ha convertido en una nueva opción terapéutica para la osteoporosis en la última década a lo que ha contribuido la menor incidencia de reacciones adversas en comparación con otros fármacos.

También es efectiva en la enfermedad de Paget en el tratamiento de las hipercalcemias y en el dolor asociado a las metástasis óseas.

Fluoruros

Son compuestos de interés por sus efectos sobre los huesos y el esmalte dental. El hombre obtiene el fluoruro mediante la ingestión de vegetales y el agua. Los fluoruros tienen la capacidad de estimular la formación ósea en presencia de una concentración adecuada de calcio, fosfato y vitamina D, por lo cual se han utilizado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y senil.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. Con relación a sus acciones sobre el hueso a diferencia de los estrógenos, la vitamina D, la calcitonina y los bisfosfonatos actúan inhibiendo la resorción ósea, los fluoruros estimulan el proceso de formación ósea por una acción activadora sobre los osteoblastos. Los estudios experimentales y clínicos realizados han demostrado a tpor medio de la densitometría que son efectivos en el incremento de la masa ósea.

Reacciones adversas y toxicidad. Los fluoruros en dosis tóxicas inhiben enzimas involucradas en la glucólisis, deprime los procesos respiratorios hísticos e interfiere con la coagulación. Las reacciones adversas son frecuentes y pueden afectar de 30 a 50 % de los pacientes, presentándose dolores articulares, sinovitis de las grandes articulaciones en las extremidades inferiores, gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, vómitos y hemorragia). La intoxicación aguda produce un cuadro tóxico gastrointestinal y nervioso con hipocalcemia e hipoglucemia. La intoxicación crónica se denomina fluorosis y se caracteriza por la instauración de una osteoesclerosis en la cual la densidad y calcificación del hueso están aumentadas anormalmente. También aparecen exostosis, calcificación de ligamentos y tendones y puede producirse fluorosis dental caracterizada por manchas en el esmalte.

Farmacocinética. Los fluoruros se absorben en el TGI, pulmones y la piel, y es el primero el más importante. Los fluoruros se depositan principalmente en el esqueleto y los dientes. El riñón es su principal vía de excreción.

Usos terapéuticos. Los ensayos clínicos realizados con los fluoruros no se han realizado a gran escala y atendiendo en parte a que muchos pacientes tratados con fluoruros han presentado defectos en la mineralización que afectan la calidad del hueso, a lo que se añaden sus efectos adversos y toxicidad antes descritas, lo que ha influido en que su utilidad terapéutica en la osteoporosis y que haya sido objeto de debate y su uso sea limitado aún. En la actualidad se recomienda su utilización asociado con 800 U de vitamina D para asegurar una mineralización adecuada del hueso compacto.

También se considera en particular apropiado su uso en la osteoporosis inducida por los corticosteroides, contribuyendo al restablecimiento del hueso trabecular afectado.

La introducción reciente en el mercado tanto de una formulación de fluoruro de liberación retardada como del monofluorofosfato han abierto nuevas posibilidades al contar con preparados con mayor margen de seguridad y menor toxicidad que viabilicen un uso más amplio de los fluoruros en el tratamiento de la osteoporosis.

Bisfosfonatos

Son análogos del pirofosfato en los que el puente de oxígeno fue sustituido por un carbono con varias cadenas laterales (P-C-P). Estos compuestos tienen la propiedad de unirse fuertemente al mineral óseo, la hidroxiapatita. Esto explica la acción farmacológica específica de estos compuestos en los tejidos mineralizados, especialmente el hueso. El grupo P-C-P es resistente a la hidrólisis enzimática, lo que explica por qué los bisfosfonatos no son metabolizados en el organismo y persisten en el esqueleto por períodos prolongados, dada su gran afinidad por el fosfato de calcio.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea, propiedad que los ha convertido en fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis y la enfermedad de Paget. Estos compuestos producen un apreciable incremento de la masa ósea en pocos meses, lo que se ha demostrado en animales y humanos. En relación con su mecanismo de acción en la célula existe el consenso de que el blanco en la acción de los bisfosfonatos es el osteoclasto, planteándose que estos pueden ejercer la inhibición de la resorción ósea mediante los mecanismos siguientes: la inhibición del reclutamiento de los osteoclastos en la superficie del hueso, la inhibición de

la actividad de los osteoclastos en la superficie ósea y el acortamiento del tiempo de vida de los osteoclastos. Más recientemente, se han presentado evidencias por algunos autores de que los osteoblastos también están involucrados en el mecanismo de acción de los bisfosfonatos, ya que estos inhiben la producción de citoquinas por los osteoblastos, lo que provoca la inhibición de los osteoclastos.

En estudios realizados en animales se demostró que la inhibición de la resorción ósea inducida por los bisfosfonatos se acompaña por un incremento de la retención de calcio y que el incremento de la masa ósea produce como consecuencia un mejoramiento de las propiedades mecánicas del hueso.

Farmacocinética. Los bisfosfonatos son absorbidos, almacenados y excretados sin ser metabolizados en el organismo. La absorción intestinal es baja y es en el hombre menor de 1 %. La absorción disminuye por los alimentos especialmente por la presencia de hierro y calcio. Por lo tanto, estos compuestos deben ser administrados entre las comidas y nunca junto con la leche.

La mitad aproximadamente de la cantidad absorbida se capta muy rápido por el hueso, la restante se excreta en la orina. Prácticamente ninguna cantidad significativa va hacia los tejidos blandos. La vida media en la sangre es corta (entre 30 min y 2 h). Por el contrario la vida media en el hueso es muy larga y estos compuestos permanecen en el esqueleto y solo salen de él cuando el hueso en que están depositados es resorbido, lo cual puede durar años.

Reacciones adversas. Los bisfosfonatos producen pocos efectos adversos y son los más frecuentes los gastrointestinales (molestias abdominales, dolor y diarrea) y con menor frecuencia esofagitis. Se han descrito algunos casos de insuficiencia renal aguda cuando los bisfosfonatos se han administrado por vía i.v. y en algunos pacientes se produce al inicio del tratamiento una fiebre transitoria que después desaparece, pero estos efectos se han producido con dosis relativamente altas utilizadas en la enfermedad de Paget.

En general se puede decir que los bisfosfonatos son bien tolerados y no exhiben efectos adversos en las dosis utilizadas para la osteoporosis.

Usos terapéuticos. El uso de los bisfosfonatos y principalmente del etidronato y el alendronato se ha extendido por numerosos países. Con el etidronato ya hay 10 años de experiencia en el tratamiento de la osteoporosis y la enfermedad de Paget. El alendronato produce su efecto con dosis menores que las del etidronato, pero ambos son efectivos terapéuticamente. Tanto el etidronato como el alendronato incrementan la masa ósea de las vértebras entre 5 y 10 % después de 2 años de tratamiento. En el fémur la respuesta es menor (aproximadamente la mitad de la anterior). Se ha demostrado que ambos fármacos reducen el riesgo e incidencia de fracturas vertebrales.

Efectos adversos. El etidronato al parecer produce menos efectos adversos que el alendronato. Con este último los efectos adversos gastrointestinales son mayores y se han descrito casos de esofagitis y úlceras.

Aunque los ensayos clínicos realizados con el tiludronato, el clodronato, el pamidronato y el risedronato han tenido resultados positivos, todavía estos bisfosfonatos no pueden ser considerados fármacos establecidos en el tratamiento de la osteoporosis y requieren de investigaciones adicionales (Tabla 19.1).

Tabla 19.1. Potencia antirresortiva de diferentes bisfosfonatos en la rata

Bisfosfonatos*	Potencia
Etidronato	1
Clodronato	10
Tiludronato	10
Pamidronato	100
Alendronato	1 000
Risedronato	5 000

* La mayoría de estos compuestos se encuentran aún en fase de investigación. En el mercado se comercializan el etidronato y el alendronato para su uso en el tratamiento de la osteoporosis.

Presentación, vías de administración y dosis. Los bisfosfonatos se comercializan en forma de tabletas o cápsulas para uso oral y también en preparados inyectables por vía i.v. fundamentalmente utilizados estos últimos en la enfermedad de Paget.

El etidronato se administra a la dosis de 400 mg diarios por v.o. durante 14 días cada 3 meses; el alendronato se administra a la dosis de 10 mg por v.o. diariamente de forma continua.

Fármacos de uso frecuente en la osteoporosis:

1. Vitamina D y sus derivados:
   a) Facilitan la adsorción del calcio y fósforo en el intestino aumentando su transporte a través de las células de la mucosa.
   b) El déficit induce la aparición del raquitismo y la osteomalacia por desmineralización del hueso.

c) El exceso provoca resorción del hueso con hipercalcemia y toxicidad celular por exceso de calcio.
d) La hipercalcemia que se produce puede producir debilidad, náuseas, vómitos y nefrotoxicidad (nefrocalcinosis).
e) Tiene interacciones con los antiepilépticos y las tiazidas.
f) Es más efectivo cuando se asocia con suplementos de calcio.

2. Estrógenos:
a) Se ha demostrado su efectividad como fármaco de primera elección en la prevención de la pérdida ósea que ocurre en las mujeres durante el período posmenopáusico.
b) Disminuye la resorción ósea y la frecuencia de la fractura de la cadera.
c) Incrementa la masa ósea de las vértebras en 10 % después de 2 años de tratamiento.
d) La efectividad del estrógeno en la osteoporosis se incrementa con la administración concomitante de suplementos de calcio y de vitamina D.

3. Bisfosfonatos:
a) Se unen fuertemente a la hidroxiapatita del hueso.
b) No son metabolizados en el organismo y persisten en el esqueleto prolongadamente unidos al fosfato de calcio.
c) Son potentes inhibidores de la resorción ósea.
d) Producen un incremento apreciable de la masa ósea en pocos meses.
e) Su acción fundamental es sobre el osteoclasto inhibiendo su función.

4. Calciotonina:
a) Inhibe la resorción ósea disminuyendo las cantidades sanguíneas de calcio.
b) Administrada diariamente mantiene o incrementa ligeramente la densidad ósea tanto en las vértebras como en el fémur, y es este efecto menor que el que logran los bisfosfonatos, los estrógenos y la vitamina D, que por tanto tienen mayor efectividad terapéutica.
c) La calcitonina, tiene en cambio como ventaja una menor incidencia de reacciones adversas con los medicamentos antes citados.

Bibliografía

Adami, S. et al. (1998): "Effect of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin in postmenopausal women with osteoporosis". Bone;17:383-390.

Aloia, J.F. (1998): "Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis". Am. J. Med; 84:402-408.

Bilezikian, J.P, P.D. Miller y C.B. Becker (2003): "Diagnosis and treatment of osteoporosis". Endocrinologist; 13 (suppl 2):S3-S20.

Burckhardt, L.O. (1998): "Vitamin D and its metabolites in the treatment of osteoporosis". Osteoporosis Int; 8 (suppl 2): S40-S44.

Cardona, J.M. y E. Pastor (1997): "Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials". Osteoporosis Int; 7:165-174.

Devogelaer, J.P, et al. (1996): "Oral Alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis". Bone;18: 41-150.

Francis, R.M. (1998): "Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review". Current Therapeut. Res.; 56:831-851.

Goodman y L. Gilman. (1996): En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 9na. ed.

Gram., D.Y. y H-M. Malaty (1999): "Alendronate and gastric ulcer". Aliment Pharmacol Ther;13: 515-519.

Kuntz, D. (1999): "Fluoride therapy in osteoporosis: the tide is ebbing". Rev Rheum Engl; 66: 67-69.

Macedo, J.M. (1998): "Meta-analysis about efficacy of anti resorptive drugs in postmenopausal osteoporosis". J Clin Pharmacol Ther; 23:345-352.

O'Connell, M.B. (1999): "Prevention and treatment of osteoporosis in the elderly". Pharmacother;19: 7-20.

Sato, S. e Y. Ohosone (2003): "Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticoesteroid induced osteoporosis in japanese patients with connective tissue disease: 3 year follow up". J. Rheumatol; 30: 2673-79.

Sharpe, M. (2001): "Alendronate: an update of its use in osteoporosis". Drugs; 61: 999-1110.

Vegni, F.E, C. Corradini y G. Privitera (2004): "Effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in osteoporosis". N England. J.Med.; 350:189-82.



Capítulo 20

Dislipidemia

Alberto Hernández Rodríguez

Desde hace más de 2 décadas, la conducta ante los lípidos se ha convertido en el punto focal de los esfuerzos para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, ya que durante todo este tiempo, diferentes estudios epidemiológicos y ensayos clínicos [Estudio de Framinghan, "Estudio de prevención primaria de las enfermedades coronarias" (LRC-CPPT, siglas en inglés, *lipids reserch clinics coronary primary prevention trial*), "Ensayo de intervención para múltiples factores de riesgos" (MRFIT, siglas en inglés, multiple risk factor interventión trial), "Estudio escandinavo de supervivencia por simvastatina" (4S, siglas en inglés, *scandinavian simvastatin survival study*), entre otros]; han brindado suficientes evidencias de que alteraciones en el metabolismo lipídico, específicamente, cifras elevadas de las LBD o cifras bajas de las lipoproteínas de alta densidad (LAD o HDL), o ambas, incrementan la morbilidad y mortalidad de este tipo de enfermedades, por lo que son un factor de riesgo importante de estas.

El concepto de lo que se considera en la actualidad riesgo con respecto a los lípidos, ha evolucionado con el tiempo, ya que en décadas pasadas se hablaba de hiperlipemia con concentraciones plasmáticas de colesterol total y triglicéridos que excedían las cifras normales (6,2 mmol/L o 240 mg/dL y 1,79 mmol/L o 155 mg/dL respectivamente), mientras que en los momentos actuales se plantea mantener, no las cifras normales de colesterol total, sino las deseables (< 5,2 mmol/L o 200 mg/ dL) y no solo de este, sino fundamentalmente de las LBD y además, las normales o preferiblemente elevadas de las LAD (Tabla 20.1).

No todos concuerdan con el papel que desempeñan los triglicéridos como factor de riesgo independiente o no, de las enfermedades coronarias, aunque sí coinciden en el papel importante que juegan en las alteraciones metabólicas del paciente diabético, en la potenciación de la oxidación de las LBD, entre otros, por lo que su control, es un elemento importante dentro de la conducta que se debe realizar de los restantes factores de riesgo que favorecen el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

A pesar de que, el control de ambas lipoproteínas produce beneficios ostensibles en el aparato cardiovascular, el mecanismo por el cual se obtienen estos, no está aún comprendido con suficiente claridad.

Tabla 20.1. Interpretación de los resultados de las determinaciones lipídicas

Gradación	Colesterol Total		Lipoproteínas de baja densidad		Lipoproteínas de alta densidad*		Triglicéridos	
	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL
Ideal u óptimo	< 5,2	< 200	< 2,6	< 100			< 1,73	< 1,50
Cercano a lo óptimo			2,6-3,35	100-129				
Limítrofe alto	5,2-6,2	200-239	3,36-4,13	130-159			1,73-2,29	150-199
Alto	> 6,2	≥ 240	4,16-4,91	160-189	≥ 1,56	> 60	2,30-5,74	200-499
Muy alto			≥ 4,94	≥ 190			≥ 5,74	≥ 500
Bajo					< 1,04	< 40		

* Si las lipoproteínas de alta densidad es > de 1,56 mmol/L o 60 mg/dL se convierte en un factor protector.

Datos epidemiológicos revelan que bajas concentraciones de LAD y altas de LBD se encuentran asociados a eventos coronarios y cerebrales. Sin embargo, 80 % de las personas que desarrollan una coronariopatía tiene iguales valores de colesterol que aquellos que no la desarrollan. De hecho, un evento coronario puede ocurrir de igual manera, en aquellos pacientes que tienen valores altos de LAD y bajos de LBD. Para tratar de explicar esta problemática, los esfuerzos están dirigido en la actualidad hacia los procesos oxidativos de los fosfolípidos, inflamatorios e infecciosos, mecanismos que pudieran explicar esta controversia y que se abordarán más adelante.

Para comprender este fenómeno y encontrar la justificación farmacológica en el uso de los fármacos hipolipemiantes, se aborda la fisiología de este tipo de compuestos (los lípidos y su transportador, y las lipoproteínas), así como algunos procesos fisiopatológicos que los involucran en el desarrollo de la ateroesclerosis.

Metabolismo de los lípidos y su transportador, las lipoproteínas

Los lípidos por ser sustancias insolubles en el plasma, usan como medio de transporte las lipoproteínas. Estas, son sustancias moleculares complejas, que transportan a los lípidos más apolares (ésteres de colesterol y triglicéridos), en el centro de la partícula, mientras que los más polares (colesterol libre y fosfolípidos) forman una capa simple, que les permite solubilizar las partículas y mantenerse en solución estable en el plasma. Esta capa exterior está formada además, por sustancias denominadas apolipoproteínas, las cuales juegan un papel funcional o estructural en la lipoproteína. Por ejemplo, la apoB, es el principal componente estructural de las lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD o VLDL), pero al mismo tiempo sirve de ligando para las LBD y sus receptores (R-LBD).

Las lipoproteínas tienen diferentes formas de clasificarse, de acuerdo con su densidad (la más utilizada se muestra en la tabla 20.2), a su contenido de apolipoproteína, y a sus patrones electroforéticos.

Antes de profundizar en el conocimiento del metabolismo lipídico, es necesario recordar, que este cuenta con un sistema endógeno y uno exógeno. Cada lipoproteína tiene una participación en el transporte de los lípidos sintetizados de manera endógena (vía endógena) o en el transporte de los lípidos de la dieta (vía exógena).

Tabla 20.2. Clasificación de las lipoproteínas según Fredrickson, Levy y Lees, modificada por la OMS

Tipo de dislipidemia	Características principales
I	Presencia de quilomicrones en estado de ayuno (equivalente ↑ quilomicrones)
IIa	Aumento de las beta-lipoproteínas (equivalentes ↑LDL)
IIb	Aumento de las beta y pre-beta lipoproteínas con predominio de las primeras (equivalentes ↑LDL y ↑VLDL)
III	Presencia de prebeta -lipoproteínas anormales (bandas anchas) y beta-lipoproteínas con predominio de las primeras (equivalentes ↑VLDL y ↑LDL)
IV	Aumento de prebeta-lipoproteína (equivalente ↑VLDL)
V	Aumento de quilomicrones y prebeta-lipoproteínas (equivalente ↑quilomicrones y ↑VLDL)

Las lipoproteínas que contienen apoB-100 (las de LMBD, las lipoproteínas de densidad intermedia 'LDI' y LBD), transportan lípidos endógenos desde el hígado hacia tejidos no hepáticos, mientras que los quilomicrones, transportan lípidos de la dieta, desde el intestino hacia el tejido periférico y hepático. Las lipoproteínas que contienen apoA-I de las LAD, ayudan al transporte reverso del colesterol desde la periferia hasta el hígado, y de aquí es eliminado del organismo en forma de ácidos biliares (Fig. 20.1).

Sistema endógeno

Para cubrir las necesidades de colesterol del organismo, este se sintetiza por el hígado a partir de la acetil-CoA con la participación de la enzima, HMG CoA reductasa (3 hidroxi-3 metilglutaril coenzima A). Una parte de este, junto con otra parte del colesterol almacenado en la célula hepática (colesterol que regresa al hígado desde la circulación), es convertido en ácidos biliares y con la bilis alcanza el intestino. Cerca de 95 % de los ácidos biliares que se secretan, se reabsorben en el íleo distal, y entran en el ciclo enterohepático.

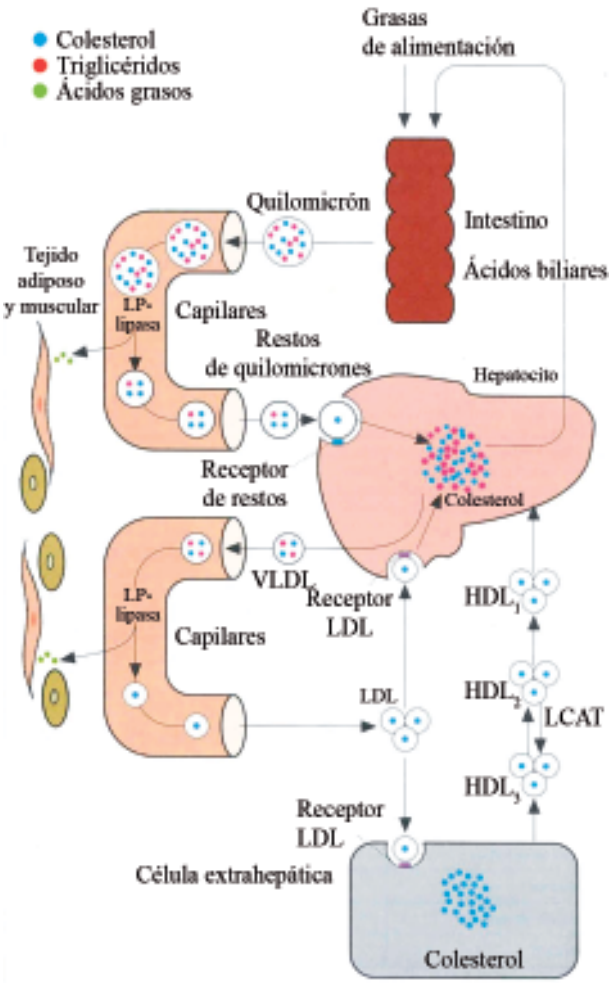


Fig. 20.1. Metabolismo de las lipoproteínas.

Metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad

La otra parte del colesterol que se sintetizó, junto con los triglicéridos, formados a partir de los ácidos grasos libres, fosfolípidos y apoB-100, forman las moléculas de LMBD en el hepatocito, que garantizará el transporte fundamentalmente de triglicéridos (sintetizados en el hígado) al tejido graso, para su almacenamiento en la etapa de ingesta, o al tejido muscular, para su utilización en estados de ayuno. Cuando las partículas de LMBD, abandonan el hígado, se le unen otras apolipoproteínas, apoC y apoE. El tamaño de estas LMBD va a depender de la disponibilidad de triglicéridos. En una síntesis hepática excesiva de triglicéridos, como en la obesidad, diabetes no insulinodependiente, alcoholismo, se liberan LMBD muy grandes, mientras que cuando disminuye la disponibilidad de triglicéridos hepáticos, estas son muy pequeñas.

Cuando las LMBD llegan a través de los capilares al tejido adiposo y al muscular, sucede la hidrólisis, ya que en la superficie endotelial luminal de estos capilares, se encuentra almacenada la lipasa de la lipoproteína LPL, quien es activada por la apoC-II que está formando parte de la superficie de la partícula de LMBD. Por la hidrólisis de los triglicéridos, se liberan los ácidos graso libres, quienes son transportados hacia el tejido adiposo y el muscular, donde se esterifican de nuevo uniéndose al glicerol y se almacenan intracelularmente como triglicéridos.

Tras la hidrólisis de las LMBD en el tejido adiposo y el muscular, estas transfieren los componentes excesivos de su capa superficial a las LAD, y conservan la apoB y apoE y los ésteres de colesterol, formándose así, unas pequeñas lipoproteínas pobres en triglicéridos y ricas en colesterol, denominadas LDI. Estas, siguen 2 caminos, una parte, retorna el colesterol al hígado y se une a receptores específicos para la apoE e inclusive al propio receptor de la LBD, mientras que la otra parte más importante, se transformará en una partícula muy rica en colesterol, conteniendo además apoB, la LBD.

La apoE en el proceso anteriormente descrito, juega un importante papel, no solo favoreciendo la eliminación del colesterol, sino participando en la formación de la LBD a partir del LDI.

Metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad

Las LBD formadas transportarán el colesterol hacia los tejidos (hepáticos o extrahepáticos) según las necesidades mostradas por estos, y son de hecho las responsables de 66 % del contenido del colesterol del plasma, situación que se justifica por el ritmo relativamente lento de depuración plasmática que presentan estas (de 2 a 3 días, contra minutos a horas para la LDI y 1 h o menos para las LMBD).

Cuando estos tejidos requieren de colesterol, aumenta el número de receptores para la LBD (R-LBD) sobre la superficie de estas células y las LBD circulantes se unen a estos por medio de la apoB, formando un complejo LBD-receptor, y por un proceso de endocitosis pasa el complejo LBD-receptor al citoplasma de la célula y aquí, el receptor se separa de la lipoproteína, reciclándose hacia la superficie de la célula para recibir otras nuevas moléculas. Mientras tanto, la lipoproteína llega al lisosoma donde se degrada la apoB a aminoácidos, y por otro lado, el colesterol esterificado se hidroliza a colesterol libre, quien podrá

ser utilizado para diferentes funciones como formación de membranas celulares, en la células; síntesis de hormonas (en las suprarrenales, ovarios o testículos), ácidos biliares en el hepatocito, o la reesterificación para almacenarse en forma de gotitas de ésteres de colesterol. Esta es la vía fundamental de aclaramiento de 75 % del colesterol plasmático.

Cuando se acumuló suficiente colesterol, se activa una regulación descendente de los R-LBD, así como la inhibición de la síntesis del colesterol en la propia célula. De esta forma se garantiza cubrir las necesidades fisiológicas del organismo y se evita la acumulación excesiva de este, que puede resultar tóxica. La posibilidad de regular el número de receptores de las LBD mediante dieta y fármacos es el fundamento de casi todas las técnicas actuales para disminuir las concentraciones plasmáticas de este tipo de lipoproteínas.

Además de esta vía principal de remoción de las LBD y el colesterol, existe una denominada de desecho, que se realiza por medio del receptor de ese mismo nombre, receptor de desecho en los macrófagos y que tiene un importante papel en la formación de las células espumosas y en la aterogénesis. Los receptores de desecho reconocen y se permiten la unión de las LBD químicamente modificadas (LBD oxidadas), pero no a las originales.

Existen 2 tipos de LBD, una pequeña densa y una grande, la primera es la más vinculada al proceso aterogénico, ya que es captada por la pared arterial 50 % más rápido que la grande.

Sistema exógeno

Los triglicéridos y el colesterol ingeridos por la dieta se absorben como ácidos grasos libres por las células intestinales, allí son reesterificados, el colesterol mediante la enzima acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT 2), y de esta forma es que pueden unirse a los quilomicrones, lipoproteína encargada de transportarlos hasta el tejido periférico e hígado (Fig. 20.2)

En la actualidad esta enzima es punto de mira de muchos investigadores, ya que en estudios realizados en roedores transgénicos carentes de esta, sometidos a una dieta hipercolesterolémica, no se elevaron las concentraciones plasmáticas de colesterol. Todo lo contrario de lo ocurrido en el grupo de roedores normales con los que fueron comparados, que sí contaban con la ACAT 2, y que elevaron de manera significativa las cifras de este lípido.

Teniendo en cuenta tales hallazgos, los investigadores afirman que sin ACAT 2 los enterocitos no pueden incorporar el colesterol en los quilomicrones. De esa manera, los lípidos se acumulan en el intestino y jamás pasarán a la circulación sanguínea. Esto sin duda impulsará la investigación farmacológica a fin de encontrar un inhibidor específico de la ACAT 2, que disminuya la absorción del colesterol de la dieta y modifique las concentraciones plasmáticas de este, en los pacientes portadores de dislipidemia.

Quilomicrones

Una vez reesterificados en el enterocito los ácidos grasos y el colesterol libre, se formarán como triglicéridos y ésteres de colesterol junto con los fosfolípidos y la apoB-48 (denominada así por ser idéntica en 48 % inicial a la apoB-100, aunque solo sintetizada en el intestino) y los quilomicrones, quienes tienen como función principal transportar los triglicéridos (son más de 95 % del peso de esta lipoproteína) de la dieta hasta el tejido adiposo o muscular. Para llegar allí, estos van a través del conducto torácico hasta el plasma, pero antes de llegar a este, adquieren las lipoproteínas C y E, por transferencia de las LAD. Los quilomicrones una vez en los capilares de los tejidos antes referidos, sufren la hidrólisis, por la acción de la LPL, y de esta forman pasan los ácidos grasos hacia estos tejidos, y se almacenan en forma de triglicéridos, tal cual se explicó para el caso de las LMBD. El resto de la partícula del quilomicrón, que ahora se denomina remanente, transfieren de nuevo a las LAD, las apoproteínas de su superficie y parte del colesterol y son captados por las células hepáticas por medio de receptores específicos que utilizan como ligando a la apoE. De esta forma son retirados de forma rápida de la circulación.

Consideraciones actuales sobre la absorción de los lípidos de la dieta. Transportadores dependiente de ATP

Investigaciones recientes han aportado datos interesantes sobre el transporte intracelular de los lípidos provenientes de la dieta, que permite comprender mejor el metabolismo de estos y abre importantes perspectivas para el desarrollo futuro de medicamentos para el control de las dislipidemias y ateroesclerosis.

Uno de los componentes de la dieta, son los homólogos vegetales del colesterol (sitosterol, estigmasterol y campesterol), los cuales, hasta ahora por razones poco conocidas, se absorben solo en 5 % del total ingerido en la dieta.

Está descrita una enfermedad denominada sitosterolemia donde hay un paso masivo de estos esteroles a la circulación sanguínea, y los pacientes afectados desarrollan: hipercolesterolemia, ateroesclerosis y enfermedad coronaria a temprana edad.

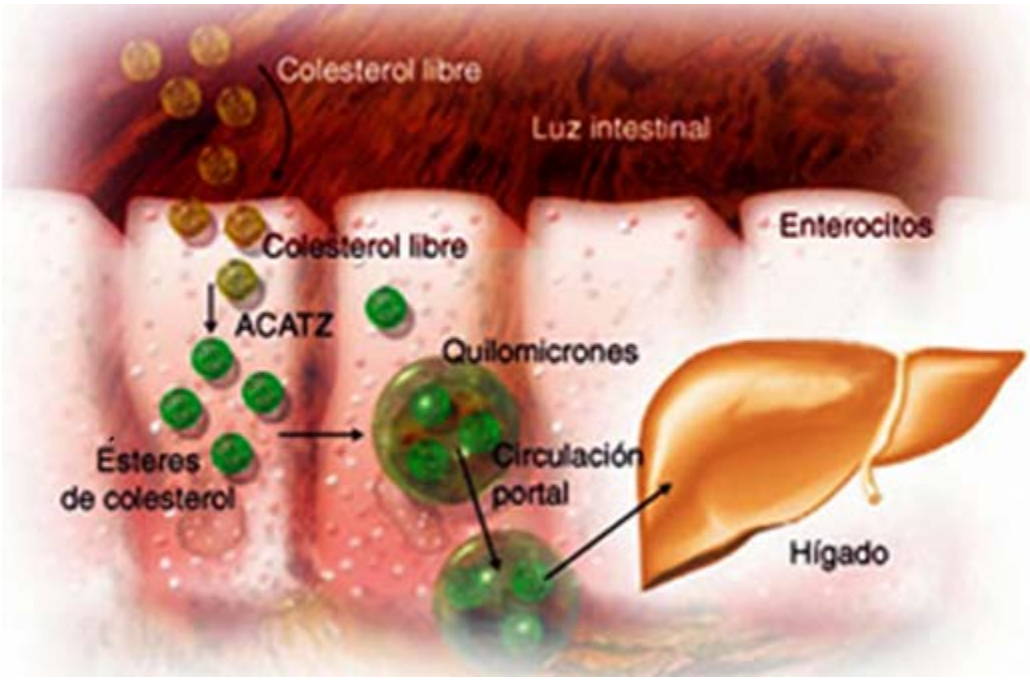


Fig. 20.2. Esterificación del colesterol libre de la dieta por la acetil CoA colesterol acetiltransferasa y su unión a los quilomicrones.

Investigaciones recientes demostraron que existen 2 genes que intervienen en el transporte de esteroles y que se expresan en el enterocito y las células hepáticas, mediante proteínas que actúan como bombas de pendiente de ATP, y que se le han denominado, ABCG5 y ABCG8 y se han incluido por su estructura y función en la familia de los transportadores ligados a ATP.

Los esteroles vegetales procedentes de la dieta pasan por difusión pasiva a los enterocitos. En presencia de estos, ambos péptidos, ABCG5 y ABCG8, se unen, y producen la excreción de los esteroles. La mutación en los genes correspondientes, produce la ausencia de tales péptidos, la absorción desmedida de estos lípidos, y por tanto la sitosterolemia (Fig. 20.3).

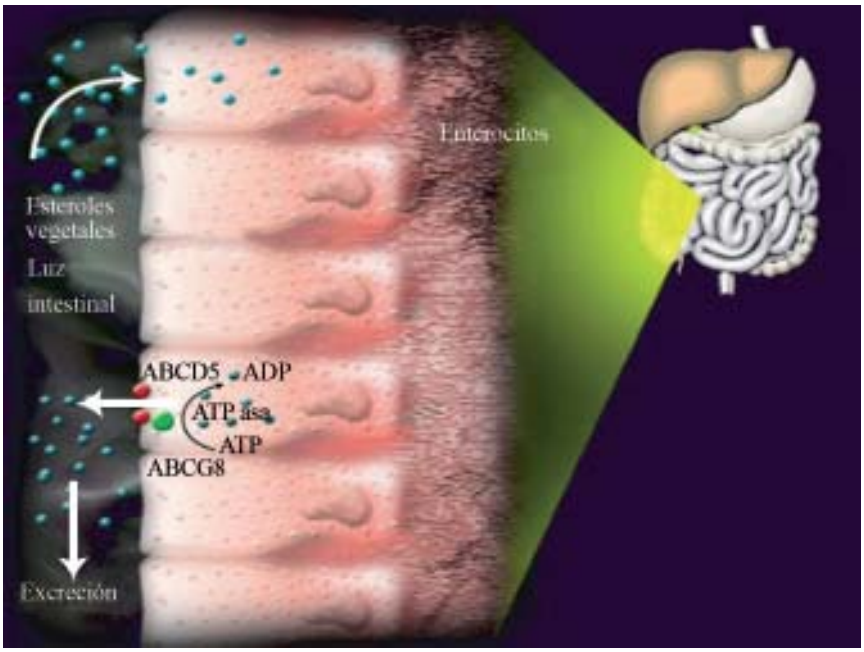


Fig. 20.3. Proteínas transportadoras ligadas al ATP, ABCG5 y ABCG 8, que impiden la absorción de los esteroles (tipo de colesterol vegetal) en el intestino.

Los investigadores opinan, que cambios sutiles en estos transportadores o en proteínas de membrana similares, podrían explicar en parte, por qué algunas personas toleran dietas altas de colesterol sin elevar las cantidades plasmáticas de los lípidos, mientras que en otras, dicha variable se eleva considerablemente. Acciones farmacológicas en este sentido podrían beneficiar en un futuro, a los pacientes portadores de hipercolesterolemia.

Metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad

Las LAD se sintetizan en el hígado e intestino, e inicialmente están formadas de fosfolípidos, de apo A-I y A-II. Posteriormente, ellas reciben tanto de las LMBD y de los quilomicrones una vez que estos son hidrolizados, su capa de colesterol no esterificado, fosfolípidos y varias apoproteínas de las cuales son necesarias desprenderse y las LAD le sirven de receptor o "vertedero". La lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT) esterifica ese colesterol captado, y es transportado hacia el interior de la molécula, y de esa forma, la superficie queda libre para aceptar más colesterol libre o no esterificado. En estas condiciones, los ésteres de colesterol son transportados de nuevo al hígado (transporte inverso del colesterol) o bien de manera directa o por transferencia a otras lipoproteínas como la LMBD, LDI o LBD por acción de la proteína de transferencia para éster de colesterol (PTEC). Finalmente estas lipoproteínas como ya se explicadó, depositan el colesterol esterificado en el hígado mediante uniones a receptores específicos, para su remoción del plasma y excreción por medio de la bilis.

Cuando por diferentes causas existen alteraciones del metabolismo de una o varias de estas lipoproteínas, que se traducen por alteraciones funcionales, estructurales o ambas, y se producen aumento de las concentraciones plasmáticas de una de ellas o varias, con incremento del colesterol, los triglicéridos o ambos, se está en presencia de una dislipidemia o también denominada dislipoproteinemia.

Clasificación de las dislipidemias

Estas alteraciones pueden ser clasificadas de diferentes maneras, pero la más útil hasta ahora en clínica es la clasificación de Fredrickson, Levis y Lees, modificada por la OMS, y está fundamentada en el patrón electroforético (como se mostró en la tabla 20.2). Además también pueden ser clasificadas según su patogenia en primarias, que son de origen genético y secundarias, que son debidas a diferentes causas, endocrinometabólicas, hepatopatías, nefropatías, medicamentosas (Tablas 20.3 y 20.4), tóxicas y otras.

Tabla 20.3. Tabla resumen de los efectos de algunas drogas hipotensoras sobre los lípidos

Drogas	Lipoproteínas de baja densidad	Triglicéridos	Lipoproteínas de alta densidad	Lipoproteína a
Diuréticos	+	+	-	
Tiazidas	+	+	-	NA
Del asa	±	±	±	
Indapamida				
Betabloqueadores	±	+	-	
Propranolol	±	+	-	
Atenolol y metoprolol	±	+	-	NA
Nadolol	±	±	±	
Labetalol	±	±	± o +	
IECA	± o -	±	±	-*
Bloquedores alfa (prazosina y doxazosina)	-	-	+	NA
Bloqueadores de los canales del calcio	±	±	± o +	NA
Alfa adrenérgicos centrales (metildopa, clonidina y guanabenz)	± o -	± o +	± o -	NA

* Clave: + = aumento; ± = no cambio; - = disminución; NDI = No se dispone de información.

Tabla 20.4. Resumen de los efectos de diferentes medicamentos sobre los lípidos

Medicamentos	Lipoproteínas de baja densidad	Triglicéridos	Lipoproteínas de alta densidad	Lipoproteína (a)
Esteroides anabólicos	+	±	-	NDI
Estrógenos	-	+	+	NDI
Antineoplásico				
Tamoxifén	-	NDI	+	NDI
Raloxifene	-	NDI	±	NDI
Anticonvulsivantes				
Fenobarbital	NDI	NDI	+	NDI
Fenitoína	NDI	NDI	+	NDI
Carbamacepina	NDI	NDI	+	NDI
Retinoides	NDI	+	-	NDI
Ciclosporina	+	+	NDI	+
Timolol en gotas	NDI	+	-	NDI
Cimetidina	±	±	+ solo en mujeres	±
Adrenomiméticos beta Terbutalina	±	±	+	±

Clave: + = aumento; ± = no cambio; - = disminución; NDI = No se dispone de información.

Dislipoproteinemia y aterosclerosis

Como ya se explicó antes, son muchos los estudios que relacionan las alteraciones del metabolismo de las LBD colesterol con el proceso aterosclerótico, lo que ha permitido que este sea mejor entendido, y por tanto mejor tratado, no obstante, aún persisten algunos elementos oscuros, y en otros, se ha incrementado la controversia, como es la relación de la infección y la aterosclerosis. Y aunque no se pretende profundizar en la patogenia de este proceso, se abordará el mecanismo de su producción, por la repercusión que tiene en su tratamiento el conocimiento de este. La aterogénesis envuelve los procesos siguientes:

1. Daño endotelial: permite la migración de las moléculas de LBD colesterol hacia la región subendotelial. Se invocan diferentes causas que pueden provocar este daño endotelial, que inicialmente no tiene una expresión morfológica, pero sí funcional, como es la alteración de la síntesis de la prostaglandina I 2 y el óxido nítrico (NO). Estas causas son:
   a) Trauma físico (hipertensión arterial).
   b) Toxinas (nicotina, entre otras).
   c) Estrés oxidativo.
   d) Infecciones: actualmente se invoca que la infección puede desencadenar procesos inflamatorios a este nivel, y una expresión de esto es el incremento de la proteína C reactiva (PCR), marcador importante de la inflamación. Involucrado también están los procesos autoinmunes generados por los procesos infecciosos y el concepto más novedoso en este contexto, es el de "cantidad de patógeno", o sea, la relación aterosclerosis/infección parece ir más allá de los mecanismos relacionados con la infección directa de la pared vascular por un único patógeno, sino que la cantidad de patógenos debe ser considerada como un concepto que relaciona la infección crónica con la aterogénesis, apoyados por estudios epidemiológicos que demuestran que, infecciones dentarias, respiratoria crónica, del sistema urinario y otras, incrementaron el riesgo de desarrollo de aterosclerosis. En la actualidad no está aún claro la participación de patógenos individuales en estos procesos, diferentes estudios relacionan fundamentalmente a 3 virus, el citomegalovirus, el virus de la hepatis A y el virus del herpes simple 1 y 2, y menos relacionados están *Chlamydia neumoniae* y *Helicobacter pylor*i. En realidad este punto aún es muy controversial.

2. Las partículas de LBD: que alcanzaron el subendotelio son oxidadas por los radicales libres que se encuentran a ese nivel (diferentes autores plantean este paso, como crucial en el proceso aterogénico de las LBD, de allí el tratamiento con agentes antioxidantes). Una vez oxidada, libera factores quimiotácticos que atraen a los monocitos, los cuales cruzan el endotelio y se convierten en macrófagos fijos.
3. Los macrófagos mediante los receptores específicos: denominados de desecho, captan a la LBD oxidada y se convierten entonces en células espumosas ricas en colesterol.
4. El cúmulo de células espumosas: junto a linfocitos T forman la estría adiposa, lesión precursora de la ateroesclerosis.
5. La agregación plaquetaria: favorecida por oxidación lipídica, junto a los macrófagos y las células endoteliales liberan citoquinas y factor de crecimiento, que causan la proliferación de fibras lisas muscular y la formación de tejido conectivo.
6. Respuesta fibroproliferativa inflamatoria excesiva: conlleva a la formación de la placa de ateroma. En los últimos años se ha reconocido que el tamaño de la placa no es lo más importante, es decir, que la causa más probable de una complicación cardiovascular, coronaria o cerebral, no se deba a la lenta oclusión de un vaso por una placa grande y en crecimiento, sino a la ruptura súbita de lesiones inestables y a menudo más pequeñas, hecho que ha dado pie al término de placa *vulnerable*.

Un elemento muy vinculado en la actualidad a todo este proceso aterosclerótico, y fundamentalmente a sus complicaciones vasculares, es la lipoproteína a [Lp(a)]. Una especie de LDB, pero que tiene como principal componente la apoA. Esta partícula que se encuentra en la lesión arterosclerótica, es estructuralmente similar al plasminógeno, y por tanto, compite con este, e impide la formación de la plasmina y por tanto la trombolisis. Un hecho a destacar es que en la actualidad no existe un tratamiento farmacológico eficaz para reducir las concentraciones de Lp(a).

Meta o finalidad en el tratamiento de la dislipidemia

De acuerdo con los lineamientos del Tercer Panel para el Tratamiento del Adulto (ATPIII, siglas en inglés, *Adult Treatment Panel* III), del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP, siglas en inglés, *National Cholesterol Education Program*), de institutos de salud de los EE.UU., la principal meta en el tratamiento de las dislipidemias, es disminuir los valores de las LBD lo suficiente, de manera que se reduzca el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca o de sufrir un infarto del miocardio. Paralelamente a ello, también se persigue incrementar los niveles de las LAD y disminuir la de los triglicéridos.

Existen 2 maneras para alcanzar esta meta, cambios terapéuticos en el estilo de vida (TLC, siglas en inglés *therapeutic lifestyle changes*), y si no se logra el objetivo, después de 12 semanas de cumplir con esta indicación médica, se comenzaría con el tratamiento farmacológico.

Los cambios terapéuticos en el estilo de vida, no solo conlleva a una modificación dietética, disminución del consumo de grasas saturadas, entre otras, , sino que también se debe modificar el peso corporal hasta tener su peso ideal y lograr medidas de circunsferencia abdominal por debajo de los valores de riesgo (40 pulgadas para el hombre y 35 pulgadas para la mujer) y realizar una actividad física regular (30 min diariamente o en la mayoría de los días de la semana.

Todo lo anterior produce una disminución de las cantidades de las LBD y triglicéridos y un aumento de la LAD. Si estas modificaciones, en 12 semanas, no alcanzan los valores establecidos, para la categoría de riesgo a la que el paciente pertenece, entonces se debe comenzar con tratamiento medicamentoso, el cual debe ser elegido de los diferentes fármacos hipolipemiantes registrados por las agencias regulatorias sanitarias.

Clasificación de los medicamentos hipolipemiantes

Los medicamentos hipolipemiantes que en la actualidad están disponibles en el mundo, aprobados por las diferentes agencias regulatorias, se pueden agrupar de la forma siguiente:

1. Inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa o "estatinas".
2. Alcoholes naturales.
3. Secuestradores de ácidos biliares o resinas de intercambio iónicos.
4. Derivados de ácido fíbrico o *fibratos*.
5. Vitaminas.
6. Otros.

Los diferentes medicamentos de cada grupo pueden observase en la tabla 20.5.

Tabla 20.5. Clasificación de los medicamentos hipolipemiantes

No.	Clase	Medicamentos
1	Inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa o "estatinas"	Atorvastatina Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Simvastatina
2	Alcoholes naturales	Policosanol
3	Secuestradores de ácidos biliares o resinas de intercambio iónicos	Colestiramina Colestipol Colesevelam
4	Derivados de ácido fíbrico o "fibratos"	Fenofibrato Besafibrato Etofibrato Clofibrato
5	Vitaminas	Ácido nicotínico
6	Otros	Probucol

Inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa estatinas

Como clase, estos fármacos son en la actualidad los más toleradas y los más eficaces en la disminución de las cantidades de LBD, por esta razón, son ampliamente utilizadas en el mundo para el tratamiento de las anormalidades lipídicas. No sin razón, se le denominó a la década de los 90, el "decenio de las estatinas", en la historia de la prevención de las enfermedades de las arterias coronarias

Historia

El primer inhibidor de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa o primera estatina descrita en la literatura, fue la mevastatina, aislada a partir de cultivos de la especie del *penicillium* por Endo y otros en 1976. Posteriormente en 1978, se demostró por Brown y colaboradores, que inhibía a la HMG CoA reductasa. Más tarde, de cultivos de *aspergillus* se aisló otro producto muy similar, desde el punto de vista estructural, denominada, lovastatina.

Definitivamente este último medicamento fue aprobado para su uso clínico en los EE.UU. en 1987. A partir de aquí, se obtuvieron por semisíntesis, la simvastatina y la pravastatina. Ya en la actualidad todos los productos obtenidos después de estos, son sintéticos, fluvastatina, y atorvastatina. En marzo de 2001, en Orlando, Florida, se presentaron los resultados de un ensayo clínico con una nueva estatina, de la cual se han referido los autores, de forma eufemística, como perteneciente a la posible clase de nuevas *super* estatinas, la rosuvastatina (aún no registrada), por su marcada eficacia sobre las LBD, y al mismo tiempo, incrementos importantes de LAD.

Acciones farmacológicas. Las estatinas actúan sobre diferentes lipoproteínas, pero son los agentes más efectivos en la reducción de los valores sanguíneos de las LBD, acción que es dosis dependiente. Adicionalmente actúan de forma débil sobre el incremento de las cantidades de las LAD, y además tienen efecto sobre los triglicéridos, los cuales son más pronunciados en los pacientes con hipertrigliceridemia. No se ha demostrado que estas tengan acción sobre la Lp (a).

Existen pacientes en los que no se observa una adecuada respuesta farmacológica después de la administración de las estatinas, a estos pacientes se les ha denominado *pobres respondedores*, mientras, en los que se observa una adecuada respuesta se les denomina *buenos respondedores*. Esta diferencia se aduce, a que en estudios realizados con ambos tipos de pacientes, se ha encontrado que los primeros, tienen una velocidad baja en la biosíntesis de colesterol, y es precisamente esta el área donde se localiza el mecanismo de acción de dichos medicamentos.

Cuando se administra una dosis diaria única de estatina (excepto la atorvastatina) se produce una importante reducción en las LBD, si esta dosis es dada antes de acostarse (la mayor síntesis de colesterol ocurre, entre la medianoche y las 3 a.m.). La eficacia de la atorvastatina no se ve influenciada por el momento del día en que se administra una única dosis. Un resumen entre la relación de las dosis al día y sus efectos sobre las diferentes lipoproteínas se exponen en la tabla 20.6.

Tabla 20.6. Eficacia de las diferentes estatinas

Medicamento	Dosis (mg/d)	Lipoproteínas de baja densidad (%)	Lipoproteínas de alta dnsidad (%)	Triglicéridos (%)
Atorvastatina	5	-29	+8	-25
	10	-36	+7	-13
	20	-46	+6	-22
	40	-50	+3	-30
	80	-58	+2	-26
Fluvastatin	20	-21	+3	-8
	40	-26	+3	-12
	80	-32	–	–
Lovastatina	20	-24	+ 7	-10
	40	-34	+ 9	-16
	80	-40	+10	-19
Pravastatina	10	-18	+ 5	-5
	20	-25	+16	-13
	40	-28	+7	-11
Simvastatina	5	-23	+ 8	-10
	10	-28	+ 6	- 9

Clave: + aumento en las concentraciones,-disminución en las concentraciones

Los distintos medicamentos de este grupo provocan, a sus dosis terapéuticas máximas, diferentes reducciones en las cantidades sanguíneas de LBD, la mayor reducción, 58 %, se obtiene con la atorvastatina (80 mg/día). Esta acción tan importante de la atorvastatina parece estar relacionada, con su prolongado t ½. Esta diferencia en la magnitud de la acción farmacológica de cada uno de estos medicamentos, se convierte en importante cuando se necesita obtener una máxima reducción de los valores de LBD en el paciente, ya que la mayoría de los pacientes que necesitan reducir las concentraciones sanguíneas de esta lipoproteína, alcanzan su meta de tratamiento, con reducciones mucho menores que 60 %.

A esta clase de medicamentos se le plantean algunas otras acciones farmacológicas paralelamente a la acción sobre el metabolismo de los lípidos descrita antes, como son acción antitrombótica, antiinflamatoria y neuroprotectora, que resultan de importancia en la modificación del proceso aterosclerótico y sus consecuencias.

Varias líneas de evidencias revelan como las estatinas revierten la disfunción endotelial propia de lesiones ateroscleróticas. Los trabajos experimentales demuestran cómo la exposición del endotelio a tales fármacos aumenta las concentraciones de óxido nítrico, PgI2 y factor activador del plasminógeno hístico. En consecuencia, predominan los fenómenos vasodilatadores, antitrombóticos y fibrinolíticos sobre los protrombóticos. Al mismo tiempo, inhiben la agregación plaquetaria, bloqueando de manera adicional la oclusión vascular aguda.

Estos efectos se combinan con la acción antiinfalmatoria de estos medicamentos descrita tras los resultados del ensayo, "Evaluación de la función de la pravastatina en la inflamación/proteína C reactiva" (PRINCE) que encontró que la pravastatina disminuía de manera significativa, la proteína C reactiva (PCR), marcador antiinflamatorio importante, comparada con el grupo control.

Este efecto antiinflamatorio se expresa en que estos fármacos impiden la migración de los monociotos hacia la matriz subendotelial, y por tanto su conversión en macrófagos. Además, simultáneamente se reduce la producción de metaloproteinasas por parte de las células espumosas que en condiciones normales debilitan la cubierta del ateroma y causan erosiones en la superficie, y de esa manera, las estatinas estabilizan la placa ateromatosa. Es por esto, que diferentes investigadores vinculan la eficacia terapéutica de las estatinas sobre la reducción de la mortalidad y de otras complicaciones de la enfermedad coronaria, con su acción sobre las placas *vulnerables* de ateromas, y plantean que, reducciones de 20 a 30 % de LBD parecen ser suficientes para estabilizar estas placas.

En los astrocitos inhiben la isoprenilación de proteínas intracelulares y de esa forma, disminuyen las cantidades de IL 1, FNT a, entre otros, necesarios para perpetuar la cascada inflamatoria en el SNC. Por mecanismos similares, reducen la proliferación y promueven la apoptosis de fibroblastos y células musculares lisas, evitando de esa manera la formación de ateromas avanzados.

Por último, experimentos efectuados en modelos animales muestran como la exposición previa a inhibidores de HMG CoA reductasa disminuye el tamaño de los infartos cerebrales, debido a un aumento en la producción de óxido nítrico endotelial. Esto les confiere propiedades neuroprotectoras inesperadas.

Como ya se explicó antes, el estrés oxidativo es un factor importante en el proceso aterosclerótico, ya que provoca la oxidación de las LBD. Resultados de investigaciones han demostrado que las estatinas incrementan la resistencia de las LBD a la oxidación, acción que se suma a su eficacia terapéutica sobre la mortalidad de pacientes con enfermedades cardiovasculares y con alto riesgo de enfermedad coronaria.

Mecanismo de acción. Estos medicamentos presentan 2 mecanismos de acción, uno vinculado a su acción hipolipemiante y otro, por bloqueo de la isoprenilación, vinculado a sus efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y neuroprotector.

Con respecto al primero, los inhibidores de la HMG CoA reductasa bloquean la síntesis de colesterol hepático, ya que inhiben de forma competitiva y de manera reversible la actividad de esta enzima. Estos sirven de sustrato natural de dicha enzima, por tener una parte de su estructura similar a la coenzima A, por tanto bloquean la formación de mevalonato, paso inicial y limitante de la síntesis del colesterol.

Esta disminución del colesterol intrahepático, ocasiona un incremento de la expresión de los receptores hepáticos para la LBD, lo cual proporciona un aumento del aclaramiento de las concentraciones sanguíneas de dicha lipoproteína. De la misma manera, se incrementa la excreción de las proteínas de muy baja densidad, lo cual refuerza su acción reductora sobre las LBD, y justifica su efecto sobre los triglicéridos.

Con relación al segundo, la isoprenilación de proteínas intracelulares, ocurre lo siguiente: los isoprenoides son intermediarios de la vía de mevalonato, que incluyen isopentil pirofosfato, 3,3-dimetilpirofosfato, geranilpirofostato y farnesilpirofosfato. Tales compuestos producen modificaciones no covalentes (isoprenilación) de proteínas que regulan determinadas señales intracelulares. Así, la administración de inhibidores de HMG CoA reductasa al disminuir la formación de mevalonato, disminuyen los isoprenoides y se evita la isoprenilación, lo cual altera diferentes procesos biológicos no solo en el hepatocito sino también en macrófagos, miocitos, células endoteliales y astrocitos.

El mecanismo dual de las estatinas, disminución en la cantidad de LDL oxidadas y bloqueo de la isoprenilación, garantizan la efectividad terapéutica que se ha demostrado mediante múltiples ensayos clínicos (Fig. 20.4).

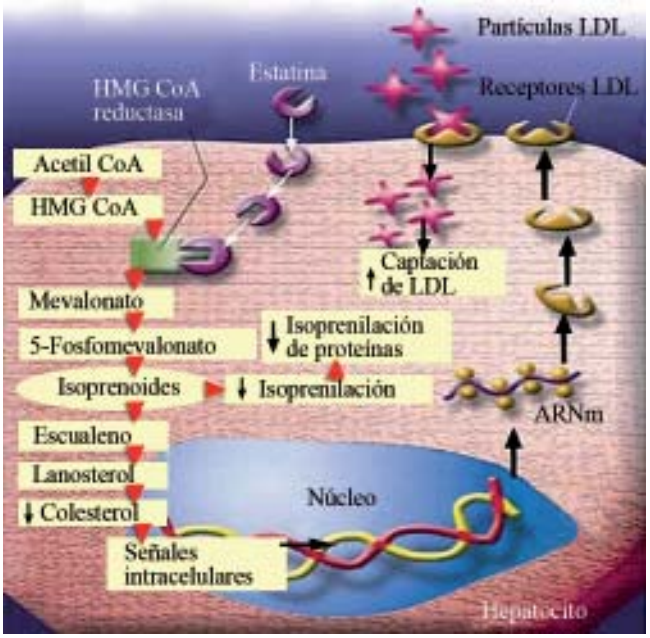


Fig. 20.4. Metabolismo del colesterol y el mecanismo de acción dual de las estatinas: inhibición de la síntesis de colesterol, aumento de la captación de las lipoproteínas de baja densidad y la disminución de la isoprenilación de proteínas.

Farmacocinética. De forma general, las estatinas, se administran en una sola dosis, o en las comidas (lovastatina), o antes de acostarse, el resto. La frecuencia pudiera incrementarse según tipo de paciente. La simvastatina y la lovastatina se administran en forma de lactona, inactiva, y deben convertirse en el organismo en ácido betahidroxi, que es la forma activa. Por eso se le denominan a estos fármacos, prodroga. El resto se administran en su forma activa.

Una vez administrado por v.o., presentan una absorción gastrointestinal, que varía desde 31 % (lovastatina), hasta más de 90 % (fluvastatina) (Tabla 20.7). Además todas sufren un importante efecto de primer paso en el hígado, mecanismo que las beneficia, por ser este, el órgano diana del mecanismo de acción.

Tabla 20.7. Parámetros metabólicos de las estatinas

Medicamento	Absorción	Unión a proteínas plasmáticas	Efecto del primer paso por el hígado (%)	Excreción renal (%)	Tiempo de vida media plasmática (h)
Atorvastatina	NA	NA	NA	< 17	11-24
Fluvastatina	> 90	> 99	> 68	6	0,5-0,8
Lovastatina	31	> 95	> 69	30	3
Pravastatina	34	43-48	46	60	3
Simvastatina	61-85	98	> 79	13	NA

Estos medicamentos se transportan en el organismo, se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas, más de 90 %, excepto la pravastatina, que su unión está por debajo de 50 %. Esta amplia unión a las proteínas plasmáticas, puede ser la responsable de su pobre efecto en tejidos diferentes al hígado, pero a su vez esto pudiera favorecer a sus reducidos efectos adversos.

Su excreción se produce principalmente a través de hígado, excepto para la pravastatina, quien sufre una mayor excreción renal, aunque también en esta la excreción hepática es importante. La insuficiencia renal no produce elevadas concentraciones de pravastatina en sangre. Para el caso de la lovastatina, la uremia puede incrementar la actividad de esta. Pero no es necesario modificar las dosis por v.o. de fluvastatina en la insuficiencia, pues dosis i.v. de esta, solo produce concentraciones en orina de 6 %.

Reacciones adversas. Dentro de este grupo de medicamentos utilizados para reducir las cifras de lípidos en el organismo, las estatinas son una de las mejor toleradas y de las más seguras. Sus reacciones se pueden dividir en dos grupos, las más frecuente y leves, y las más severas y raras.

Más frecuentes. Los trastornos gastrointestinales, dispepsia, ardor y dolor abdominal, se presenta aproximadamente en 4 % de los pacientes que reciben esta clase de medicamento. La cefalea, el *rash* de la piel y cierta somnolencia o vértigos, pudieran presentarse pero son raros. Una reacción de idiosincrasia, se ha descrito en algunos pacientes que han tomado las estatinas entre 6 meses y 6 años, que se ha caracterizado por: dolor muscular, *hinchazón* y urticaria. Inmunólogos que han tratado estos casos, manifiestan de una prevalencia de 1 por 1 000.

Se han hecho reportes esporádicos de náuseas, constipación, disfunción sexual y neuropatía periférica (entumecimiento y hormigueos en pies y manos).

Menos frecuentes. La hepatoxicidad, la miopatía y la teratogénesis.

La hepatoxicidad se manifiesta por una elevación de las transaminasas hepáticas, usualmente sin síntomas asociados, y que es reversible cuando se suspende el tratamiento. La frecuencia de este efecto adverso es del orden de 1 %. Esta reacción parece estar relacionada con el mecanismo de acción de estos fármacos. Solo se justifica suspender el tratamiento cuando las transaminasas están elevadas en magnitudes de 3 veces los límites de los valores normales.

Por esta razón está justificado el monitoreo de las transaminasas hepáticas a las 6 y a las 12 semanas de iniciado el tratamiento y después, realizarlo 2 veces al año.

La hepatotoxicidad se ve con más frecuencia en personas que consumen alcohol regularmente o que han presentado hepatotocixidad a otros fármacos.

La miopatía puede caracterizarse por debilidad extrema, dolores musculares y marcada elevación de la creatinafosfokinasa. Rabdomiolisis con insuficiencia renal se ha reportado pero con muy poca frecuencia. El ensayo clínico, "Estudio de la evaluación clínica extendida de la lovastaina" (EXCEl), encontró una frecuencia de miopatía de 0,24 %, con una dosis de lovastatina de 40 mg 2 veces al día.

La miopatía se ha reportado con más frecuencia cuando se asocia con la lovastatina a la ciclosporina A (30 %), gemfibrozil (5 %), ácido nicotínico (3 %) y con eritromicina. El incremento del riesgo de la miopatía de la lovastatina con el gemfibrozil pudiera ser explicado, debido a que ambos presentan esa misma reacción adversa de forma independiente.

La teratogénesis ha sido demostrada para la lovastatina y la fluvastatina en animales de experimentación, pero no para la pravastatina o simvastatina. Pero si se tiene en cuenta el papel crucial que juega la síntesis del colesterol en las células proliferativas, entonces se debe considerar el daño potencial que se puede provocar en el embarazo. La evaluación de 134 reportes de la exposición de la lovastatina o simvastatina

en la evolución del embarazo, arrojó una incidencia de 4 % de anomalías congénitas. Esto no puede ser concluyente, por el número limitado de reportes. Sin embargo, es una precaución que se debe tener con el uso de estos fármacos.

Las preocupaciones iniciales de que estos medicamentos como clase, incrementaban el riesgo de cáncer, catarata y toxicidad del SNC, no han podido ser sustentados después de múltiples ensayos clínicos, tales como, 4 S, el "Intervención a largo plazo con pravastatina y enfermedad isquéminca" (LIPID, siglas en inglés, *long term intervention with pravastatin in ischemic* disease) y el "Colesterol y eventos recurrentes" (CARE, siglas en ingles, *cholesterol and recurrent events).*

Por último, recientemente se retiró del mercado la estatina conocida comercialmente como Lipobay o Baycol (cerivastatina), después que se obtuvieran los resultados de un estudio donde se investigó la vinculación de este medicamento con más de 50 muertes, en pacientes que se encontraban consumiendola.

Interacción medicamentosa. La interacción farmacológica de las estatinas con otros productos, están relacionadas con la disminución de la biodisponibilidad que le producen a estas, por ejemplo: las resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, etc.).

Existe un grupo de medicamentos que son sustrato de las mismas enzimas microsomales hepáticas (citocromo P3A4 y citocromo P2C9, ambas del sistema microsomal hepático CYP450) que biotransforman a las diferentes estatinas, y que cuando son suministrados conjuntamente, inhiben a estas enzimas, y aumentan las concentraciones de estatinas en sangre, lo cual aumenta su toxicidad, principalmente, la miopatía. Se ha reportado rabdomiolisis e insuficiencia renal con la administración conjunta de lovastatina y eritromicina. Rabdomiolisis, por simvastatina junto con itraconazol o con el bloqueador anticálcico, mibefradil, o con ciclosporina. En las tablas 8 y 9, se relacionan los diferentes medicamentos que pueden interactuar en el sistema microsomal hepático con la estatinas.

El jugo de toronja inhibe el sistema de la CYP3A4, por lo que aumenta las concentraciones de la simvastatina, lovastatina y atorvastatina, por lo que debe evitarse la ingestión de este tipo de jugo en pacientes que tengan indicada estatinas.

En pacientes tratados con warfarina, puede producirse un incremento leve del tiempo de protrombina si se administra la simvastatina. También se han producido pequeños incrementos de la concentración de digoxina en pacientes que han consumido simvastatina.

Eficacia terapéutica de las estatinas

Ensayos clínicos, "Estudio para la prevención de la enfermedad coronaria con pravastatina en el oeste de Escocia" (WOSCOPS siglas en inglés, *west Scotland coronary prevention study*) y el "Estudio para la prevención de la aterosclerosis coronaria, con lovastatina" (AFCAPS/Tex CAPS siglas en inglés, T*exas coronary atherosclerosis prevention study*), demostraron claramente una reducción de 31 y 37 % respectivamente del riesgo de morir por una enfermedad coronaria o de sufrir un infarto del miocardio no fatal, cuando se aplica una prevención primaria con estas 2 estatinas, en pacientes sin antecedente de enfermedad coronaria.

Los ensayos 4S, CARE y el LIPID, también demostraron una eficacia terapéutica importante en la reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de infarto del miocardio. Estos estudios mostraron, que con una reducción de 25 a 35 % de los valores de las LBD, se redujeron las complicaciones coronarias entre 24 y 42 %.

Estudios de costo/efectividad para la reducción del colesterol, con tratamientos no estatinas (resinas de unión a los ácidos biliares, fibratos y niacina) mostraron que solamente pacientes con riesgo extremo debían ser tratados con terapia hipolipemiante, para que esta tuviera una adecuada relación costo/efectividad. Sin embargo, resultados de costo/efectividad del estudio 4S, y análisis faramacoeconómicos de ensayos con diferentes estatinas, así como metaánalisis, demuestran que las estatinas presentan un amplio perfil costo/efectividad, tanto para la prevención primaria como secundaria de las enfermedades coronarias y sus complicaciones. Estos mismos estudios demostraron que el agente con mejor perfil costo/efectividad fue la atorvastatina y le siguió en orden la fluvastatina.

Otros posibles beneficios de las estatinas

Los resultados del WOSCOPS mostraron que la pravastatina parece reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo II en hombres con valores elevados de colesterol y los investigadores sugieren que estos pueden producirse por la reducción que producen las estatinas del estrés oxidativo en las arterias.

Estudios retrospectivos en hombres y mujeres de 65 años y más, plantean que el uso de estatinas está asociado a 22 % de reducción del riesgo relativo de

padecer de una trombosis venosa profunda. Además también plantean una disminución de 67 % del riesgo de sufrir fracturas óseas y de cadera comparado con los sujetos que no tomaron este tipo de medicamentos. A esto hay que agregarle, que algunos investigadores están estudiando evidencias de que las estatinas pueden prevenir la EA y otras demencias. Por supuesto, todos estos son resultados de estudios, que solo permiten en estos momentos continuar profundizando sobre la posible eficacia terapéutica de esta importante clase de hipolipidémicos, lo que de corroborarse, permitirá en un futuro incrementar su diapasón terapéutico.

Indicaciones y contraindicaciones. Las estatinas están indicadas en pacientes con hiperlipoproteínemas tipo IIa, IIb, para la prevención primaria y secundaria de coronariopatías y sus complicaciones. Así como en pacientes con dislipidemia de las anteriormente planteadas asociadas a otros factores de riesgos, tales como, diabetes y uremia. Además también tiene indicación para prevenir la hipercolesterolemia que se produce por el tratamiento antirretroviral de los pacientes portadores de SIDA.

Se encuentran contraindicadas de manera absoluta en las hepatopatías activas o crónicas y en las mujeres embarazadas. Y lo están de manera relativa cuando se administran de forma concomitante con ciertos medicamentos como son, los inhibidores de los microsomas hepáticos (Tablas 20.8 y 20.9), ya que pueden incrementar reacciones adversas, como es la miositis entre otras.

Tabla 20.8. Substratos, inhibidores e inductores del CYP 3A4

Sustratos	Inhibidores	Inductores
Amlodipina	Amiodarona	Carbamacepina
Astemizole	Cimetidina	Penobarbital
Atorvastsatina	Claritomicina	Fenitoína
Clindamicina	Diltiazén	Rifampicina
Ciclosporina	Eritromicina	Rifapentina
Eritromicina	Fluconazol	
Indiravir	Grapefruit	
Lovastatina	Itraconazol	
Nelfinavir	Ketoconazol	
Verapamil	Mibefradil	
Ritonavir	Nefazodona	
Saquinavir		
Simvastatina		

Tabla 20.9. Substratos, inhibidores e inductores del CYP 3A4

Sustratos	Inhibidores	Inductores
Antiinflamatorios no esteroideos	Fluconazol	Rifampicina
Fenitoína	Itraconazol	
Warfarina	Ketoconazol	
Torsemida	Metronidazol	
	Ritonavir	

Preparados, vías de administración y dosis. Se muestran en la tabla 20.10

Policosanol

El policosanol, conocido por su nombre comercial de ateromixol (PPG), es una mezcla de alcoholes alifáticos primarios aislados y purificados de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum L*).

Acciones farmacológicas. Estudios realizados en diferentes modelos animales y en ensayos clínicos controlados y enmascarados han demostrado que este medicamento produce reducciones de las LBD que varían entre 13 y 28 %, de las LBD, con dosis entre 5 y 20 mg/día de tratamiento, comportándose este, como un efecto de dosis dependiente. También se han obtenido disminuciones del colesterol total e incrementos de las LAD con promedios de alrededor de 15 %. Su acción sobre los triglicéridos ha resultado ser inconstante y moderado. Ensayos de larga duración han demostrado que su eficacia sobre los lípidos es mantenida.

Otros efectos farmacológicos. Estudios experimentales y resultados clínicos han mostrado que el policosanol inhibe significativamente la agregación plaquetaria, sin afectar parámetros de la coagulación. Estos efectos están relacionados con la disminución que produce sobre el tromboxano B2 y los incrementos de las cantidades de prostaglandinas F1alfa. Se ha demostrado un efecto sinérgico con el ASA.

Estudios en animales han mostrado que este producto produce una prevención de la proliferación de las células musculares lisa. Otros en el área preclínica y en ensayos con voluntarios sanos, se ha detectado una inhibición de la peroxidación lipídica y una disminución en la susceptibilidad para la oxidación de las LBD. Estas investigaciones, junto con un estudio clínico piloto, revelan una posible acción preventiva del policosanol sobre el desarrollo de las lesiones aterosclerótica.

Tabla 20.10. Estatinas. Preparados y regímenes de dosis

Medicamento	Forma de presentación	Dosis de inicio	Régimen de dosis
Atorvastatina (lipitor)	80, 20, y 40 mg tabletas	80 mg al acostarse	80 mg/día al acostarse
Fluvastatina (lescol)	20 y 40 mg cápsulas	20-40 mg al acostarse	20-40 mg al acostarse, 40 mg 2 veces al día
Lovastatina (mevacor)	80, 20, y 40 mg tabletas	20 mg con la comida	20 -40 mg con la comida, 40 mg 2 veces al día
Pravastatina (pravacol)	80, 20 y 40 mg tabletas	20 mg al acostarse	20-40 mg al acostarse
Simvastatina (zocor)	5, 10, 20 y 40 mg tabletas	90 mg al acostarse	90-40 mg al acostarse

Ensayos clínicos de larga duración con muestras suficientes de sujetos, deben ser desarrollados para corroborar estos hallazgos y demostrar la prevención de eventos cardiovasculares importantes.

Mecanismo de acción. Estudios in vitro y en modelos animales han mostrado que el posible mecanismo de acción hipolipidémico está relacionado con la inhibición de la síntesis de colesterol, aunque no por la vía de la inhibición de la HMG CoA reductasa, aunque se ha visto una modulación de la actividad de la enzima. Además, se reporta un incremento de la actividad del receptor de las LBD, lo que incrementa la velocidad catabólica de estas.

Farmacocinética. Después de una dosis por v.o., se produce una rápida absorción encontrándose los picos máximos en sangre entre 30 y 120 min. Este medicamento sufre un efecto de primer paso, y se ha podido demostrar en diferentes estudios que, independientemente de que tienen una distribución extrahepática, la mayor distribución del medicamento ocurre en el hígado, y esto podría ser una ventaja, si se tiene en cuenta el mecanismo de acción propuesto. Su excreción es fundamentalmente por medio de las heces fecales, y en pequeñas cantidades por vía renal.

Reacciones adversas. Estudios de seguridad y tolerancia, así como de farmacovigilancia han mostrado que este medicamento es bastante seguro y bien tolerado. Se reportan reacciones adversas en el orden de alrededor de 0,3 a 1,7 %, fundamentalmente, insomnio, mareos, pérdida de peso, poliuria y polifagia, aunque estas reacciones no son diferentes a las obtenidas en los grupos placebos de comparación.

Interacción medicamentosa. Estudios en animales así como diferentes evaluaciones clínicas han demostrado hasta la actualidad, que el policosanol, parece no presentar interacción medicamentosa con ningún tipo de medicamento, excepto, el sinergismo que se presenta con el ASA, en relación con la actividad antiagregante plaquetaria.

Indicaciones y contraindicaciones. Está indicado en las dislipidemias tipo II, tanto en las subtipo IIa (hipercolesterolemia e incremento de las LBD) como en las IIb (colesterol total, LBD y triglicéridos elevados). También ha sido eficaz en poblaciones especiales con dislipidemia, como son diabéticos tipo II, síndrome nefrótico, pacientes ancianos y con trastornos de la función hepática, etc.

Contraindicaciones. Tiene como absoluta a pacientes alérgicos a cualquiera de los componentes del policosanol. Independientemente de que estudios teratogénico y de fertilidad y reproducción en rata, no han mostrado ninguna reacción adversa en ese sentido, no se recomienda su uso en embarazada, por la importancia que tiene el colesterol y sus productos metabólicos asociados en el desarrollo fetal.

Aunque no es conocido que el medicamento o uno de sus metabolitos se excreten por la leche materna, este debe ser suspendido durante el período de lactación.

Tampoco se recomienda su uso en pediatría, ya que su eficacia y seguridad en niños no se han estudiado.

Preparados, vías de administración y dosis. Este medicamento se presenta en tabletas de 5 y 10 mg. Se recomienda comenzar con dosis de 5 mg/día con las comidas, y en dependencia a la efectividad obtenida, duplicar esta. La dosis puede incrementarse hasta 20 mg/día si fuera necesario y como dosis máxima. Las modificaciones de dosis deben hacerse cada 8 semanas. En pacientes con dislipidemia severa, pueden comenzarse con dosis de 10 mg/día.

Terapia combinada

Estudios realizados con policosanol 5 mg/día y gemfibrozil 600 mg/día han mostrado resultados superiores con respecto a la monoterapia de ambos productos, fundamentalmente los relacionados con los incrementos de la LAD y las reducciones de los triglicéridos.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares o resinas de unión a los ácidos biliares

Existen 3 resinas de unión a los ácidos biliares: la colestiramina, el colestipol y el colesevelam. Estas son resinas de intercambio aniónico y son polímeros con cargas positivas, que no se absorben del TGI.

Historia

Los secuestradores de los ácidos biliares son utilizados desde la década de 60, originalmente se idearon para controlar el prurito en pacientes con hepatopatía obstructiva. Y aunque aún se utilizan con ese propósito y para tratar a personas que se les ha realizado la colecistectomía, su principal indicación pasó a ser en la década de los 80, la disminución del colesterol de las LBD en pacientes con hipercolesterolemia, o sea constituyeron el eje de la terapia farmacológica para la reducción de las LBD. Sin embargo, como ya se ha explicado ese papel se ha asumido por los inhibidores de la HMG CoA reductasa, por su mejor tolerabilidad y mayor potencia reductora sobre estas lipoproteínas.

Acciones farmacológicas. Su principal acción es la reducción de las cantidades de LBD en un rango de 15 a 30 %, lo cual resulta una reducción modesta. Estos medicamentos no tienen acción sobre las LAD y tienen cierta tendencia a incrementar concentración de triglicéridos, particularmente en pacientes con trigliceridemia. La relación entre la dosis y sus efectos faramacológicos (para la colestiramina), resultado del "Ensayo clínico prevención coronaria primaria e investigación clínica de lípidos", LCR-CPPT (siglas en inglés, *lipid research clinics coronary primary prevention trial*) se presentan en. la tabla 20.11.

Mecanismo de acción. Estos medicamentos al no absorberse en el TGI, y ser polímeros con altas cargas positivas, en el intestino, intercambian el ión cloro, por ácidos biliares cargados negativamente, formando un complejo insoluble, que se excreta posteriormente con las heces fecales. Esta interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, hace que su concentración caiga en el hepatocito, lo cual elimina el feedback negativo sobre la colesterol -7- alfa-hidroxilasa, enzima que limita la velocidad de síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol y por esto se incrementa la conversión de colesterol en ácidos biliares. Por esta razón cae la concentración del primero en el hepatocito, lo que provoca un incremento compensatorio del número de receptores para la lipoproteína de baja densidad y un aumento de la actividad de la enzima HMG CoA reductasa. De esta forma el contenido de colesterol en el hepatocito se restituye, por incremento de la captación de las LBD circulantes, mediada por el incremento en la expresión de los receptores de dicha proteínas, lo que provoca la reducción de sus cifras plasmática y por aumento de la síntesis de colesterol. Este aumento de la síntesis de colesterol hepático, puede disminuir el efecto reductor sobre el aclaramiento plasmático de las LBD. Es por esto, que la administración conjunta con las estatinas puede incrementar la actividad que sobre las LBD tienen las resinas secuestradoras de ácidos biliares.

La disminución de la reabsorción de los ácidos biliares aumenta tanto la síntesis de colesterol como de triglicéridos, y esto conlleva a un aumento transitorio de las LMBD, sin embargo, este aumento no se hace importante, ya que estas son eliminadas del plasma por el incremento de los receptores hepáticos para las LBD. No obstante a ello, en paciente con hipertrigliceridemia preexistente, se producen incrementos importantes de los triglicéridos.

Farmacocinética. Como ya se explicó antes, las resinas de intercambio iónico, no se absorben por el TGI.

Reacciones adversas. Debido a que esta clase de medicamentos no se absorben, las reacciones adversas sistémicas son muy reducidas, no obstante, pueden verse, la hipertrigliceridemia ya descrita, acidosis hiperclorémica e incrementos transitorios de la fosfatasa alcalina hepática y de las transaminasas.

Tabla 20.11. Relación entre las dosis de colestiramina y su acción sobre el perfil lípidico y la reducción sobre el riesgo coronario

Dosis (g/d)	Cantidad de pacientes	Reducción de las lipoproteínas de baja densidad (%)	Aumento de las lipoproteínas de alta densidad (%)	Reducción triglicéridos (%)	Reducción de los riesgos de enfermedad coronaria (%)
0-4	294	-6,6	+5,2	+10,7	- 10,9
4-8	145	-8,7	+2,3	+12,7	
8-12	135	-13,1	+5,5	+12,9	- 26,1
12-16	156	-16,5	+6,0	+14,2	
16-20	205	-20,9	+3,8	+15.5	- 39,3
20-24	965	-28,3	+4,3	+17,1	

Los trastornos gastrointestinales, son las reacciones adversas que más han limitado el uso de estos compuestos, aunque se plantea, que estos efectos son menos importantes cuando se usa colesevelam.

Las principales reacciones que han limitado su uso en algunos pacientes y que se presentan con mayor frecuencia son constipación, meteorismo, flatulencia, ardor y náuseas.

Además una de las razones por las cuales algunos pacientes rechazan este tipo de medicamentos, es por su sabor poco agradable. Algunos describen estos medicamentos como de consistencia arenosa, ya que su forma de presentación son polvos, que se administran con agua, y en esencia son insolubles en ella. Nuevas presentaciones en tabletas han disminuido estas molestias.

Interacciones medicamentosas. Por ser resinas de intercambio, interfieren la absorción de otros medicamentos que sean compuestos aniónicos con cargas negativas, esta interacción está demostrada para la warfarina, l-tirosina, diuréticos (hidroclorotiazidas y furosemida), propranolol, tetraciclina, glucósidos cardiotónicos, así como fármacos hipolipemiantes como, gemfibrozil, pravastatina y fluvastatina. De igual manera se ha planteado una reducción de la absorción para las vitaminas A, D, E y K. En general son muchas las drogas (entre ellas, lovastatina y simvastatina) a las cuales no se le ha realizado pruebas de interacción con las resinas secuestradoras de ácidos biliares, por tanto se recomienda, para evitar una interacción, que se administre cualquier otro fármaco 1 h antes o 4 h después de que se tome uno de estos medicamentos. Esta recomendación no es aplicable al colesevelam, ya que pruebas con estos medicamentos, no han demostrado interacción en la absorción.

Eficacia terapéutica en las dislipidemias

Ensayos clínicos como el LRC-CPPT han demostrado que estas resinas administradas junto con la dieta, disminuyen en alrededor de 30 % el riesgo de las enfermedades coronaria.

Indicaciones y contraindicaciones. Están indicadas en pacientes con una hiperlipoproteinemia tipo IIa junto con una estatina, para la prevención primaria o secundaria de coronariopatías y sus complicaciones, cuando solas no logran el objetivo del tratamiento.

Además están indicadas también en niños y embarazada con este mismo tipo de dislipidemia.

Se encuentran contraindicadas de manera absoluta en las disbetalipoproteinemia familiar y cuando los triglicéridos presenten valores mayores que 2,3 mmol/L (200 mg/dL), además lo están de manera relativa, si los triglicéridos están por encima de 1,73 mmol/L (150 mg/dL)

Preparados, vías de administración y dosis. Se muestran en la tabla 20.12.

Medidas para minimizar las reacciones adveras gastrointestinales

Las dosis iniciales deben ser pequeñas, 4 g/día (un paquete) de colestiramina, 5 g/día (un paquete o 5 tabletas) de colestipol o 3,75 g (6 tabletas) de colesevelam una vez al día o 1,875g (3 tabletas), 2 veces al día. Debe darse en las comidas, y unirse con algún líquido, agua o preferiblemente, jugos de frutas pulposa, como el de naranja. La administración de fibras alimenticias puede ayudar a disminuir las reacciones digestivas adversas.

De 2 a 3 semanas, se incrementan las dosis, colestiramina, 4 - 8 g, colestipol 5 -10g y el colesevelam, de acuerdo con sus efectos terapéuticos, se puede llegar a dar hasta 7 tabletas diarias.

Terapéutica combinada

Este tipo de drogas se ha utilizado de forma combinada con el ácido nicotínico en el tratamiento de pacientes portadores de dislipidemia combinada familiar, donde ha producido una disminución en la incidencia de enfermedades coronarias.

Además, también tiene indicación, junto con estatinas y ácido nicotínico en la hipercolesterolemia familiar, cuando los niveles de LBD, se encuentran en valores iguales o mayores que 7,80 mmol/L (300 mg/dL).

Tabla 20.12. Secuestradores de ácidos biliares. Preparados y regímenes de dosis

Medicamento	Forma de presentación	Dosis de inicio	Régimen de dosis
Colestiramina	Paquete de 4 g, polvos	4 g/d	4-12 g 2 veces al día
Colestipol	Paquetes 5 g, granulados. 1 g tabletas	5 g/d	5-15 g 2 veces al día
Colesevelam	625 mg tabletas	3,75 g (6 tabletas)/día o 1,875 g (3 tabletas) 2 veces al día	4375 mg (7 tabletas)/día

Ácido nicotínico

El ácido nicotínico junto con la nicotinamida forma la niacina, vitamina esencial de la dieta humana, de las cuales se necesitan cantidades menores que 20 mg/día. De estas dos sustancias, solo el ácido nicotínico tiene actividad farmacológica sobre los lípidos del plasma, en dosis que varían desde 1 000 a 2 000 mg/día hasta la dosis máxima de 6 000 mg/día.

Historia

En 1955, se demostró por primera vez, que el ácido nicotínico producía una disminución de los niveles de colesterol del plasma, y más tarde en 1961, su efecto hipolipidémico se extendió hasta la disminución de los triglicéridos y de las LBD y el aumento de la LAD. De esta forma, este medicamento comenzó a ser utilizado en el tratamiento de las dislipidemias desde esa época. En 1988, el programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de EE.UU., en su primer reporte, lo recomendó como un medicamento de primera elección en el tratamiento de las dislipidemias. Durante todo este tiempo, múltiples ensayos clínicos han demostrado, que su uso produce una reducción de los lípidos y una prevención y reversión de enfermedades coronarias.

Sin embargo, con la demostración de la eficacia en la década del 90 de las estatinas y sus menores efectos adversos, han pasado en la actualidad a una segunda opción o a indicaciones precisas como, tratamientos coadyuvantes junto a otros hipolipemiantes.

Acciones farmacológicas. El principal efecto del ácido nicotínico parece ser la disminución plasmática de los ácidos grasos libres, lo cual provocaría una disminución de la síntesis hepática de las LMBD y de los triglicéridos. Clínicamente, este medicamento reduce los valores plasmáticos de las lipoproteínas que contienen apoB, LMBD, LDI y LBD. Si se tiene en cuenta, que la LMBD, es el precursor metabólico de las 2 lipoproteínas que contienen apoB, entonces la reducción de la LDI y de la LBD, parece ser un efecto secundario a esto. Se ha demostrado que este producto disminuye también las cantidades de Lp(a). Contrariamente, el ácido nicotínico produce un incremento de las LAD.

En conclusiones, dosis de 3 a 4,5 g/día producen una disminución de 20 a 25 % de las LBD, entre 20 y 50 % de los triglicéridos y un incremento entre 25 y 50 % de las LAD. Además 3 g/día reduce la Lp(a) en 30 % como promedio.

Mecanismo de acción. La disminución de los valores plasmáticos de las LMBD es el resultado al menos en parte, de la reducción del flujo de los ácidos grasos libres, sustrato para la producción de LMBD, del tejido adiposo hacia el hígado, ya que el ácido nicotínico inhibe la lipólisis en el adipocito. Esta disminución de la LMBD se traduce clínicamente en una reducción de los triglicéridos, independientemente de la inhibición de la síntesis de estos que causa el ácido nicotínico.

Como ya se explicó, la disminución de las LBD, es secundario a la disminución de las LMBD.

El aumento de las concentraciones plasmáticas de las LAD se debe a una reducción de su aclaramiento, y este en cambio puede ser secundario a la reducción plasmática de los triglicéridos, por la razón siguiente: cuando hay cantidades elevadas de triglicéridos, se incrementa el intercambio de estos (de los quilomicrones y de las LMBD), por ésteres de colesterol (de la LAD Y LBD), catalizado por la éster colesterol proteintransferasa. El resultado de este proceso es una partícula de LAD depletada de colesterol y enriquecida de triglicéridos, estos triglicéridos pueden entonces ser hidrolizados por la proteinlipasa. De esta forma la remoción de la masa de LAD es estimulada por altos valores de triglicéridos.

Por tanto, los medicamentos que disminuyen los concentraciones de LMBD y de triglicéridos, pueden impedir estos procesos y secundariamente incrementar las cantidades de LAD.

El mecanismo mediante el cual disminuye la Lp(a), aún se desconoce.

Farmacocinética. El ácido nicotínico se absorbe rápida y completamente por el TGI una vez que se administra por v.o. y alcanzan su máxima concentración plasmática entre 30 y 60 min y tiene una vida media breve. Su excreción es renal, encontrándose en orina, en forma de medicamento no modificado o sus metabolitos, cerca de 90 % de una dosis oral administrada.

Reacciones adversas. Esta es una de las razones principales que limitan el uso de este tipo de medicamento, por lo que alrededor de 30 % de los pacientes no toleran el tratamiento.

Rubor y prurito concomitante. Son los principales y más frecuentes efectos adversos y se observan entre 70 y 90 % de los pacientes. Aparecen entre los 5 min u horas de administrado el medicamento y se manifiestan fundamentalmente en la cara y el cuello, aunque puede extenderse al cuerpo. Esto se debe a un incremento en la liberación de prostaglandinas. El uso continuado del medicamento reduce la aparición de estas reacciones adversas (entre 1 a 2 semanas), debido a que se produce taquifilaxia. Sin embargo, si se deja de tomar 1 o 2 dosis pueden volver a manifestarse estas reacciones.

Se evitan, si se administran 1 h o 30 min antes, una dosis de aspirina (inhibe a las prostaglandinas), si se toma el medicamento junto a las comidas, si se comienza el tratamiento con pequeñas dosis, o evitando las bebidas calientes junto con el medicamento, porque incrementan su absorción.

Trastornos gastrointestinales. Estos son las segundas reacciones más comunes. Pueden variar desde una dispepsia hasta náuseas, vómitos y diarreas. Si aparecen náuseas y vómitos deben chequearse las transaminasas hepáticas, pues pudiera ser una manifestación de toxicidad hepática. Este fármaco puede desencadenar una úlcera péptica.

Toxicidad hepática. Puede aparecer en 3 % de los pacientes, por eso se recomienda monitorear el funcionamiento hepático, fundamentalmente cuando se incrementan las dosis. Incrementos de las transaminasas 3 veces sus valores normales, es indicación de ajuste o suspención del tratamiento, en dependencia de las manifestaciones hepáticas concomitantes.

Intolerancia a la glucosa. Elevaciones de la glucosa en ayuno se han observado en 30 % o más de pacientes tratados con ácido nicotínico. Al parecer, cuando sucede esta reacción parecen que coexisten en el sujeto 2 procesos, un incremento a la resistencia a la insulina y una predisposición a la diabetes tipo II.

Elevación del ácido úrico o gota. Es otra reacción que se observa con cierta frecuencia, pero su mecanismo aún no está claro. El incremento del ácido úrico pudiera precipitar una gota en individuos sensibles.

Hiperhemocisteinemia. Recientemente se ha planteado que hay un incremento de las concentraciones en suero de hemecisteina en un promedio de 1,5 mg/dL, cuando se administra 1 g/día de ácido nicotínico. Teniendo en cuenta de que la hemocisteina está considerada un factor de riesgo de la ateroesclerosis, se recomienda la administración conjunta del ácido nicotínico con ácido fólico 1 g/día, vitamina B6 100 mg/día y vitamina B12 500 mg/día, ya que estas previenen el incremento de la hemocisteína.

Otros efectos. Son la sequedad de la piel y el oscurecimiento de esta. Más raramente se ha reportado hipotensión ortostática (por vasodilatación periférica, piel) y arritmias auriculares, así como ambliopía e impotencia.

Interacciones medicamentosas. La más importante del ácido nicotínico es con las estatinas, ya que puede incrementarse la aparición de miositis e incluso de la rabdomiolisis, reacción adversa grave, que se puede ver con el uso de estas últimas.

Indicaciones y contraindicaciones. El ácido nicotínico puede ser efectivo virtualmente en todos los tipos de dislipidemias, tanto como droga de elección o como tratamiento secundario o combinado con uno o más medicamentos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la actualidad hay tratamientos más efectivos y mejores tolerados, por lo que su elección estará siempre condicionada al riesgo y costo/beneficio, y a las particularidades de las dislipidemias que se vaya a tratar. Teniendo en cuenta lo anterior, se puede indicar en: valores elevados de LBD y su forma más agresiva, hipercolesterolemia familiar, dislipidemia combinada familiar, dislipidemia tipo IV o también denominada perfil lipoproteínemico aterogénico (LAD bajas, LBD elevadas, LMBD moderadamente elevadas), triglicéridos severamente elevados (> 500 mg/dL) y dislipidemia tipo III (marcada elevación de los remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos).

Estos medicamentos tienen contraindicaciones absolutas en las enfermedades crónicas hepáticas y la gota, mientras que son contraindicaciones relativas la diabetes, la hiperuricemia y la úlcera péptica.

Preparados, vías de administración y dosis. Ácido nicotínico, tabletas y cápsulas de 50, 100, 250 y 500 mg, dosis de inicio 50 mg/3 veces al día y régimen de dosis de 500 a 2 000 mg 3 veces al día.

Método a seguir para iniciar el tratamiento. Como se explicó antes se debe comenzar con dosis bajas, 50 mg 3 veces al día tomadas con las comidas, y duplicar estas cada 3 días hasta alcanzar una dosis total diaria de 1 500 a 3 000 mg (administrado en dosis divididas) y dosis máxima hasta 6 g. Estas cantidades deben ser mantenidos al menos durante 1 mes antes de medir su impacto sobre los niveles de lipoproteínas.

Terapia combinada

Puede utilizarse la terapia combinada con estatinas, cuando estas no son eficaces solas en el tratamiento de la dislipidemia combinada familiar. Se debe tener cuidado en la aparición de miositis.

La triple combinación (con estatinas y resinas) se utiliza como ya se explicó en la hipercolesterolemia familiar.

Con las resinas secuestradoras de ácidos biliares puede combinarse pero es muy poco tolerada por los pacientes.

Con los fibratos está indicado para obtener las metas de tratamiento en pacientes con severa hipertrigliceridemia. En esta combinación la principal reacción adversa que se puede poner de manifiesto es también la miositis.

Derivados del ácido fíbrico (fibratos)

En la actualidad en el mundo se encuentran disponibles diferentes medicamentos de esta clase, clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato, bezafibrato y etofibrato, quienes son derivados del ácido fíbrico y por eso también se les denomina "fibratos". El último reúne en su molécula el principio activo del fibrato y del ácido nicotínico.

Historia

En 1962, Thorp y Waring informaron que el etil clorofenoxiisobutirato disminuyó las concentraciones de lípidos en ratas. Más tarde, en 1967, la forma éster (clofibrato) fue aprobado para su uso en los EE.UU. Este fue el hipolipoproteinémico más ampliamente utilizado en los primeros años de la década de 70, pero su empleo cayó rápidamente a partir de 1978, con la publicación de los resultados del ensayo clínico de la OMS con el clofibrato. Se encontró una reducción de 9 % del colesterol total y no se encontraron cambios estadísticamente significativos en la mortalidad cardíaca, incluso se encontró una mortalidad general incrementada, debido a un aumento del cáncer gástrico y de muertes por colecistectomía.

La segunda generación de esta clase de medicamentos comenzó con la introducción en la práctica clínica del Gemfibrozil en 1982. En el estudio del corazón de Helsinki (HHT, siglas en inglés, Helsinki heart trial) realizado en 1987, ensayo clínico de prevención primaria con este medicamento, mostró una reducción de 34 % de eventos coronarios, pero no se comprobó reducción de la mortalidad general.

En 1988 se introdujo el fenofibrato y más recientemente se incorporaron al arsenal terapéutico el ciprofibrato, el bezafibrato y el etofibrato.

Acciones farmacológicas. El mayor efecto farmacológico de los derivados del ácido fíbrico es la disminución de las LMBD. Esto se expresa en las pruebas de laboratorio por una reducción de los triglicéridos los cuales pueden disminuir entre 20 y 70 %.

Sobre las LBD su acción es modesta, produciendo una disminución de alrededor de 10 %. No obstante, en pacientes con presencia solo de una hipertrigliceridemia, es posible observar un incremento de las cantidades de las LBD. Normalmente se puede observar un aumento de las LAD.

En el HHT se encontró una disminución de 10 % de las LBD, un incremento de 10 % de las LAD, con una reducción de 43 % de los triglicéridos. Además, se ha descrito para esta clase de medicamento una inhibición del activador del plasminógeno tipo I (IAP- 1), lo que pudiera incrementar la actividad fibrinolítica.

Por otro lado, estudios in vitro de oxidación de las LBD de pacientes diabéticos, han mostrado que el fenofibrato reduce la oxidación de estas lipoproteínas.

Mecanismos de acción. El mecanismo de acción de los fibratos no está completamente dilucidado, no obstante, estudios recientes han demostrado que estos incrementan la actividad de receptores específicos (receptores proliferador-activado de peroxisomas, PPARs siglas en inglés, *peroxisomal proliferactor-activated receptors*) que son los encargados de incrementar la síntesis de la proteinlipasa, enzima encargada de la hidrólisis de los triglicérido de las LMBD y de los quilomicrones (sistema endógeno y exógeno, respectivamente).

También se ha planteado que estos medicamentos disminuyen la síntesis de LMBD en el hígado.

La hidrólisis incrementada de las LMBD puede explicar el aumento en las concentraciones de LAD, ya que al disminuir los triglicéridos, se disminuye el intercambio de estos, por el éster de colesterol de las LAD, y de esa forma se evita la remoción de estas (ver mecanismo más detallado en, Mecanismo de acción del ácido nicotínico).

Además, también se plantea un aumento de la síntesis de la apoA-I. La reducción de las LBD puede deberse a un aumento moderado de la expresión de los receptores hepáticos para esta lipoproteína.

Farmacocinética. Más de 90 % de los compuestos de esta clase se absorben con rapidez desde el tracto digestivo cuando se administran junto con las comidas, no así cuando se hace con el estómago vacío. Entre 2 y 4 h se alcanzan las máximas concentraciones plasmáticas y más de 95 % se une a las proteínas plasmáticas principalmente a la albúmina. Sus vidas medias varían mucho de un medicamento a otro, la del gemfibrozil es de 1,1 h y la del fenofibrato de 20 h. Se distribuyen ampliamente por el organismo y el gemfibrozil se transfiere al feto a través de la placenta. Su metabolismo es hepático por medio de la conjugación con el ácido glucorónido. Su excreción es fundamentalmente por la orina y en menor medida por las heces. La insuficiencia renal afecta la excreción de los fibratos en general y en menor medida la del gemfibrozil.

Reacciones adversas. Por lo general los fibratos son bien tolerados, no obstante, en 10 % de

los pacientes se pueden apreciar reacciones adversas a estos medicamentos.

Los síntomas gastrointestinales son los más comunes y estos incluyen, dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y cálculos biliares, fundamentalmente con el clofibrato.

Se han reportado reacciones de impotencia y, en ocasiones, toxicidad hepática con incremento de las transaminasas. También se ha reportado anemia y se ha visto la particularidad de que cuando se sustituye el medicamento por un segundo fibrato, no necesariamente se produce nuevamente la anemia. Se ha descrito en algunos pacientes alteraciones del ritmo cardíaco.

Aunque no con mucha frecuencia, puede verse un aumento de la creatina kinasa asociada con miositis y fundamentalmente cuando se administran los fibratos con las estatinas, por lo que se debe tener precaución en la administración conjunta.

Interacciones medicamentosas. Fundamentalmente el clofibrato y el bezafibrato pueden incrementar la acción de la warfarina, ya que pueden desplazarla de su unión a la albúmina. Por esta razón, se debe controlar el tiempo de protrombina y, si es necesario, ajustar las dosis del anticoagulante.

Indicaciones y contraindicaciones. La principal indicación que tiene esta clase de medicamentos es la hipetrigliceridemia, que puede o no estar asociada con incrementos de LBD. En el primer caso algunos autores prefieren comenzar con una estatina, para evitar el incremento que sobre las LMBD pueden ocasionar los fibratos, aunque estos pueden combinarse con las estatinas, y tener éxito en algunos pacientes. No obstante, si se hace, debe vigilarse el riesgo de miositis, que tiende a incrementarse. Por esta razón, algunos autores consideran esta unión una contraindicación relativa.

Otra indicación de estos medicamentos es la hipertrigliceridemia grave o el síndrome de quilomicronemia.

El diabético tiene con frecuencia elevados los triglicéridos con otras alteraciones metabólicas asociadas, y el uso de fibratos resulta muy útil. Para el caso del etofibrato, se plantea un mejoramiento del estado de hiperinsulinemia/resistencia a la insulina que se observa en estos casos.

Se encuentran contraindicados en pacientes con insuficiencia renal o hepática severa.

Preparados, vías de administración y dosis. Se muestran en la tabla 20.13. Estos preparados se recomiendan tomar con los alimentos para aumentar su absorción

Probucol

El probucol es uno de los compuestos antioxidantes más potentes que se conocen. De hecho, se investigó como antioxidante para utilizarse en la industria del neumático. Más tarde se descubrió que tenía efecto hipocolesterolémico y se comercializó como hipolipemiante.

Acciones farmacológicas. Su principal efecto en el humano es disminuir las concentraciones de colesterol, sin incrementar de manera constante las cifras de triglicéridos.

Este medicamento cuando se utiliza como monoterapia produce reducciones de las LBD entre 10 y 15 %. Aunque su efecto sobre estas lipoproteínas puede ser variable e ir desde una disminución de 20 % o más, hasta pacientes donde no se observa ningún efecto. Por el contrario, produce aumentos bastante constantes sobre las LAD, que pueden llegar hasta 20 o 30 %.

Tabla 20.13. Derivado del ácido fíbrico. Preparados y regímenes de dosis

Medicamento	Forma de presentación	Dosis de inicio	Régimen de dosis (máximo)
Gemfibrozil	300 mg cápsulas 600 mg tabletas	600 mg 2 veces al día	600 mg 2 veces al día (1500 mg/día)
Fenofibrato	100 mg cápsulas	100 mg 2 veces al día	100-200 mg 2 veces al día
Bezafibrato	200-400 mg tabletas	200 mg 2 veces al día	200 mg 2 veces al día (600 mg/día)
Etofobrato	500 mg cápsulas	500 mg/día	500 mg/día
Clofibrato	500-1 000 mg cápsulas	1 000 mg/día	1 000 mg/día

Su propiedad más significativa, es la de disminuir las concentraciones de colesterol en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, produciendo una disminución notoria de los xantomas tendinosos y planares característicos en estos pacientes.

Se ha reportado una importante acción antioxidante de las LBD, por lo cual se plantea su inhibición de la ateroesclerosis encontradas en conejo y en monos.

Mecanismo de acción. El mecanismo mediante el cual se producen los efectos farmacológicos anteriores, no tiene una clara explicación a pesar de múltiples estudios realizados. Lo más aceptado hasta ahora, es el incremento de las tasas de depuración plasmáticas de estas lipoproteínas, y se pensó que esta fuera mediante el aumento de la actividad del receptor de las LBD. Pero posteriormente se demostró, que el fármaco producía la disminución de las LBD en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, y estos carecen de actividad en este tipo de receptor. Todo lo cual indica que ese efecto es independiente de los receptores antes mencionados.

Farmacocinética. Su absorción por el TGI es bastante errática por su marcada propiedad hidrófoba, por esta razón debe administrarse junto a los alimentos, ya que su absorción se ve influenciada por las grasas.

Se transporta por la sangre unida al centro hidrófobo de la LBD por su carácter lipofílico, y esta unión, beneficia su acción antioxidante de las LBD. Su distribución se concentra en gran medida por el tejido adiposo, por lo que no existe relación entre una dosis por v.o. y su concentración plasmática, alcanzándose esta después de 4 meses de estar ingiriendo el medicamento. De la misma forma, una vez suspendido el tratamiento, se mantiene su efecto farmacológico, fundamentalmente sobre las LBD, durante 6 o más meses. Debido a su naturaleza hidrófoba, su excreción es fundamentalmente biliar.

Reacciones adversas. De forma general este medicamento es bien tolerado, no obstante, en 10 % de los pacientes se producen trastornos digestivos, tales como, diarreas, flatulencia y náuseas; además puede observarse, cefalea y desvanecimiento. Se ha reportado incremento del intervalo QT.

Interacciones medicamentosas. Debido al incremento del intervalo QT, no debe administrarse junto con, antiarrítmicos clase I y III, antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas.

Indicaciones y contraindicaciones. Teniendo en cuenta la existencia de otros hipolipemiantes más efectivos, el probucol se considera una droga de segunda o tercera elección. Su principal indicación es en la hipercolesterolemia familiar homocigótica. Hay expertos que también lo indican en la hipercoelsterolemia familiar heterocigótica, ya que consideran que producen una reducción de los xantomas tendinosos y xantelasmas con mayor rapidez.

Por su efecto sobre el QT, está contraindicado en pacientes con infarto reciente o con QT prolongado. Tampoco debe utilizarse en embarazadas y en niños.

Preparados, vías de administración y dosis. Este producto se presenta en tabletas de 500 mg y se administra por v.o. en dosis de 500 mg 2 veces al día junto a las comidas.

Perspectivas

A pesar de los importantes resultados obtenidos con las estatinas, aún se investigan otros medicamentos de esta clase, como es el caso de la rosuvastatina, de la cual se ha documentado, reducciones espectaculares de las LBD, del orden de 60 a 65 %. Pero parece que este, no es precisamente el camino más importante, ya que aunque se necesiten medicamentos potentes que reduzcan concentraciones muy elevadas de lipoproteínas aterógenas, la mayoría de los pacientes no necesitan de reducciones mucho mayores de 60 %; más bien lo que se necesita como ya se ha explicado, es la estabilización de las placas vulnerables, y la limitación de los demás mecanismos aterogénico, lo cual se puede lograr a través de mecanismos antiinflamatorios, antioxidantes, antiploriferativos, antitrombóticos, y nueroprotectores ya planteados a esta clase de medicamentos.

Por otro lado, ya se realizó un ensayo clínico con el primer inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, el ezetimibe. A diferencia de las estatinas, que inhiben la síntesis endógena de colesterol (en el hígado), este medicamento inhibe la absorción del colesterol de la dieta (vía exógena), y del que se excreta por medio de la bilis.

La administración de 10 mg de ezetimibe una vez al día, en 827 sujetos, produjo una disminución de la LBD en 17,7, % y del colesterol total en 12,4 %, diferencia

que fue significativa comparada con los resultados encontrados en el grupo placebo. Las modificaciones de las LAD y de los triglicéridos fueron modestas. Los productores plantean que la coadministración con las estatinas pudiera resultar una importante estrategia para el tratamiento de las dislipidemias a predominio de la LBD, ya que se bloquearía el metabolismo del colesterol tanto por la vía exógena como endógena, además, serviría para disminuir las dosis de estatinas y hacerlas todavía más seguras.

Múltiples estudios clínicos aún se necesitan para demostrar o no la importancia terapéutica de esta nueva clase de hipolipidémicos.

Por último, teniendo en cuenta las múltiples evidencias sobre la participación de procesos infecciosos en el desarrollo de la aterosclerosis, diferentes investigadores han comenzado la evaluación de vacunas para reducir este tipo de factor de riesgo, en tan compleja enfermedad.

Se ha demostrado, que en presencia de endotoxinas bacterianas, el colesterol es muy inmunogénico, y se forman muchos anticuerpos monoclonales. Cuando se inmunizan animales y se les administran dietas elevadas en colesterol, se encuentra que en estos, los valores de colesterol son significativamente menores que en los grupos de animales no inmunizados y sometidos a la misma dieta.

Ya se terminó un ensayo fase I de una vacuna contra la proteína de transferencia para el éster de colesterol, que tiene como objetivo bloquear esta proteína, que al bloquearla se impide el paso del colesterol esterificado de la LAD a la de LBD, lo que provoca el aumento de la primera y la disminución de la segunda.

El desarrollo de vacunas pudiera ser un campo muy promisorio, para el tratamiento o prevención de este tipo de enfermedad.

Bibliografía

Avances en cardiología (2001): "Novedosos hallazgos sobre metabolismo intracelular del colesterol". [online]. Febrero. Disponible en URL: http://www.iladiba.com.mx.

Avances en neurología (2000): Prevención de eventos cerebrovasculares con estatinas:

Eficacia comprobada por mecanismos inesperados. [online]. Marzo. Disponible en URL: http://www.iladiba.com.mx.

Beaird, S.L. (2000): "HMG-CoA Reductase Inhibitors: Assessing Differences in Drug In[online]. teractions and Safety Profiles". J Am Pharm Assoc;40(5): 637-44.

Bennett, J.C.y F. Plum (1996): "Las hiperlipoprotenemias". En CECIL. Tratado de Medicina Interna. 20a ed. Vol. II. México: McGraw-Hill Interamericana.1248-59.

Black, D.M. y E. Stein (2001): "Infección y aterosclerosis. Tratamiento de los vasos ateroscleróticos". Crónicas del Congreso Colegio Americano de Cardiología 50a Reunión Científica 21 marzo 2001. [online]. Disponible en URL: http://www.medscape.com/Medescape/Con/2001/ACC/ES/tracks/T04-black-stein.es.htlm-TOC.

Laboratorios Dalmer (1999): "Policosanol". Product Monography. Dalmer Lab S.A

Malhotra, S., A. Grover, y G. Munjal (2001): "Status of Statins: Indications, Utilization, and Unanswered Question". [online]. Disponible en URL: http://www.medscape.pharmacotherapy.com.

Naoumova, R.P. (2001): "Rate of Cholesterol Synthesis Affects Response to Statin Therapy". Arterioscler Thromb Vasc Biol; 21:832-7.

National Cholesterol Education Program. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2001): Executive Sumary. [online]. NIH Publication No. 01-3670, May 2. Disponible en URL: http://www.medscape.com.

National Cholesterol Education. Program National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). High Blood Cholesterol (2001): " What You Need to Know". [online]. NIH Publication No. 01-3290, May. Disponible en URL: http://www.medscape.com.

New drugs of 2000, Antihyperlipidemic. [online]. Agent J Am Pharm Assoc 2001;41(2):229-272. Disponible en URL: http://www.medscape.com/AphA/JAPhA/2001/v41.n02/.

Pérez, L e I. Salas (2001): "Dislipopoteinemias". En Álvarez. R. Temas de Medicina General Integral. Principales afecciones del individuo en los contextos familiar y social. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, pp. 874-82.

Plutzky, J.(2001): "Intervenciones clínicas y aterosclerosis". Crónicas del Congreso Colegio Americano de Cardiología 50a Reunión Científica 21 marzo. [online]. URLhttp://www.medscape.com/Medescape/Con/2001/ACC/ES/tracks/T04-plutzky.es.htlm-TOC.

Rader, D.J. (1998): "Primary Prevention With Statins. Who Should Be Treated?" Online Coverage from American Heart Association 71st Scientific Sessions. [online]. November 8-11. URLhttp://www. medscape.com.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): "Atherosclerosis and lipoprotein metabolism". En Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter. Pharmacology. New York. Churchill Livingstone.p. 301-5.

Ray, J.G. (2001): "Therapy appears to reduce risk of deep vein thrombosis". Arch Intern Med;161:1405-10.

Ridker, P.M., M.A Albert., E. Danielson, J. Staggers, W. Che, et al. (2001): "Pravastatin may have anti-inflammatory effects". JAMA; 286:64-70.

Schoonover, L.L. (2001): "Oxidative stress and the role of antioxidants in cardiovascular risk reduction". Prog Cardiovasc Nurs;16(1): 30-2.

Segrest, J.P. (2000): "Use of nicotinic acid, bile acid-binding resins, and fibrates". [online].Clin Rev Spring:52-7. Disponible en URL: http://www.medscape.com.

Stone, N.J., C.B. Blum y E. Winslow (1998): "Management of lipids in clinical practice". [online]. 2da ed. Professional Communications Inc. Disponible en URL: http:// www.medscape.com.

Witztum, J. (1996): "Fármacos usados en el tratamiento de hiperlipidemia". En Hardman, G.J., L.E. Limbird, A. Goodman-Gilman Goodman y Gilman's. The pharmacological basic of therapeutics. Editorial New York: Mc Graw-Hill Interamericana, pp. 937-62.

PARTE 6

Fármacos que actúan sobre el sistema hemolinfopoyético

Capítulo 21

Sistema hemolinfopoyético

Germán M. Vergel Rivera

Antianémicos y otros hematínicos

La hematopoyesis, proceso de continuo reemplazo de células sanguíneas maduras, debe ajustarse a las necesidades basales de sustitución, de acuerdo con el $t_{1/2}$, de cada tipo de célula, como también a las situaciones en que las demandas de producción de estas se incrementan. La hematopoyesis no solo involucra la interacción entre las células de la médula ósea con glicoproteínas (factores de crecimiento hematopoyéticos y linfocitarios) producidas por células de esta y de tejidos periféricos, sino con el suministro adecuado de sustancias esenciales como minerales (hierro y cobre) y vitaminas como el ácido fólico, B12, C, la piridoxina y la riboflavina, cuyas deficiencias en las cantidades necesarias ocasiona anemias.

Las anemias, son situaciones en las que el número de hematíes o la cantidad de hemoglobina (Hb) es anormalmente baja. Entre sus causas están la pérdida excesiva de sangre (aguda o crónica), la insuficiente producción de sangre (por déficit de sustancias esenciales o una insuficiencia de la médula ósea), la destrucción de hematíes (hemólisis), o la combinación de estas.

Las anemias más frecuentes son las debidas al déficit de sustancias esenciales como hierro, ácido fólico y vitamina B12. En este capítulo se revisarán estas sustancias conjuntamente con los agentes que estimulan la proliferación y maduración de los hematíes, leucocitos y plaquetas. A este grupo de sustancias que pueden usarse para restablecer los mecanismos de producción de hemoglobina y hematíes se denominarán antianémicos o hematínicos.

El conocimiento de las causas de las anemias y su eliminación debe ser el punto de partida para iniciar el tratamiento con medicamentos, pues el uso de antianémicos pudiera hacer más difícil el diagnóstico, impedir la respuesta a sustancias específicas y aún más, dañar al paciente.

Hierro y sus sales

La importancia del hierro en el organismo humano hoy día está plenamente demostrada. La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en todo el mundo. Además, su déficit puede afectar el metabolismo muscular independientemente de la anemia y la distribución de oxígeno, lo que puede ser reflejo de una reducción de la actividad de las enzimas mitocondriales dependientes de hierro. También se ha relacionado a problemas en el aprendizaje y comportamiento en niños.

El hierro en el hombre

El hierro se encuentra en el organismo en diferentes tejidos (Tabla 21.1), siendo el más importante la sangre.

Se estima que un hombre adulto contiene de 3 a 5 g de hierro y las 2 terceras partes de este se encuentre en la Hb, del resto, la mitad, almacenado (ferritina y hemosiderina) en el hígado, bazo o la médula ósea, disponible para la síntesis de nuevas moléculas de Hb y la otra mitad, es componente esencial de la mioglobina y enzimas como catalasas, peroxidasas,

Tabla 21.1. Distribución del hierro en el organismo de un hombre normal de 70 kg de peso

Proteína de hierro (mg)	Tejido	Contenido
Hemoglobina	Eritrocitos	2 600
Mioglobina	Músculo	400
Enzimas	Hígado y otros tejidos	25
Transferrina	Plasma y líquidos extracelulares	8
Ferritina y hemosiderina	Hígado	410
	Bazo	48
	Médula ósea	300

xantinioxidasas y la alfa-glicerofosfatooxidasa, enzima mitocondrial.

La Hb, formada por 4 subunidades de proteínas (globinas), contiene en cada subunidad un grupo hemo (anillo de porfirina tetrapirrólico) con un ión ferroso ($Fe2^{+}$). Cada grupo hemo puede cargar una molécula de oxígeno, la cual se une reversiblemente al Fe^{2+} y a un residuo de histidina de la cadena de globulina. Esta unión es la base del transporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos.

La proteína de almacenamiento de hierro es la ferritina, complejo hidrosoluble de cristales de hidróxido férrico cubierto de una proteína denominada apoferritina. Se encuentra en todas las células, los fagocitos mononucleares del hígado, bazo y especialmente en la médula ósea que contiene altas concentraciones. La ferritina es la principal forma de almacenaje de hierro.

La hemosiderina es una forma degradada de la ferritina en la que el hierro de varias moléculas de ferritina se agrega como consecuencia de la degradación parcial de la proteína que las recubre.

El transporte de hierro en el plasma se realiza por una proteína (beta1-globulina), la transferrina, esta tiene dos sitios de uniones para el ión férrico (Fe^{3+}). El hierro se distribuye de la transferrina a sitios intracelulares (células eritroideas) por medio de receptores específicos de para la transferrina, situados sobre la membrana plasmática de estos tejidos. Al formarse el complejo hierro-transferrina-receptor, este es captado por un proceso de endocitosis mediado por el receptor. Posteriormente el hierro es liberado en un compartimiento intracelular y el receptor hace regresar a la transferrina a la superficie celular para que desempeñe de nuevo su función.

El número de receptores para la transferrina y la ferritina intracelular es regulado en respuesta al hierro suministrado y por los requerimientos de hierro en el organismo. Cuando el hierro es abundante se reduce la síntesis de receptores para la transferrina y la producción de ferritina se incrementa y se favorece el almacenaje. Contrariamente, en deficiencia de hierro, las células muestran un mayor número de receptores de transferrina y disminuye la ferritina, para aumentar la captación por las células eritroideas y prevenir el desvío de hierro hacia los almacenes.

Requerimientos de hierro. Hierro dietético

Tabla 21.2. Requerimientos diarios de hierro

Hombre	1-1,5 mg
Adolescente	2-3 mg
Mujer (en edad reproductiva)	2-3 mg
Embarazo	3- 4 mg
Niño	1 mg

Los requerimientos dependen de las pérdidas fisiológicas (Tabla 21.2).

Hay que destacar que las pérdidas de hierro no son iguales en el hombre que en la mujer. En el hombre las pérdidas fisiológicas varían en límites estrechos de 0,5 a 2 mg, mientras que en la mujer se producen pérdidas adicionales debido a la menstruación, siendo el promedio de pérdidas por esta causa de 0,5 mg/día. En esto puede influir el tipo de método anticonceptivo utilizado, así, la pérdida se reduce a la mitad cuando se usan anticonceptivos orales que contengan estrógenos y aumenta con los dispositivos intrauterinos. El embarazo impone a la mujer un requerimiento aún mayor, por el crecimiento del feto, la pérdida inevitable en el parto todo lo cual alcanza una demanda de casi 1 g.

El contenido de hierro en los alimentos varía, entre los ricos en este mineral (más de 5 mg/100 g) se encuentran las vísceras, como el hígado y el corazón, la yema de huevo, las ostras y ciertas frutas y granos secos. El contenido de hierro es intermedio (1 a 5 mg/100 g) en carnes, de peces , y de aves, así como en cereales. La leche y sus derivados y la mayoría de los vegetales no verdes tienen un bajo contenido (menos de 1 mg/100 g).

Aunque el contenido de hierro en la dieta es importante, tiene mayor significación nutricional la biodisponibilidad de este de los alimentos. El hierro en las carnes forma parte de 1 anillo hemo, y es más accesible a ser absorbido. El hierro no hemo de los alimentos y el presente en complejos y sales inorgánicas, principalmente en forma férrica, necesita convertirse en ión ferroso, forma más soluble y mejor absorbible.

En el ambiente ácido del estómago el hierro se disuelve y se une a una mucoproteína que le sirve de transportador hasta el duodeno y la parte superior del yeyuno, donde se absorbe.

Existen diferentes factores que pueden interferir con la absorción del hierro.

Factores que aumentan la absorción:

1. El ayuno.
2. El ácido gástrico.
3. El ácido ascórbico, que forma complejos solubles con el hierro (ascorbato de hierro), y en parte reduciendo el hierro férrico a ferroso.
4. Estados deficitarios de hierro y piridoxina.
5. Eritropoyesis acelerada, pues incrementa las demandas de hierro para la formación de Hb.
6. Las carnes en la dieta facilitan la absorción de hierro

inorgánico, ya que varios aminoácidos favorecen su transporte al intestino, además de aumentar las secreciones ácidas.

Factores que disminuyen la absorción del hierro:

1. Dietas vegetarianas, debido a la presencia de fosfatos y fitatos presentes en cereales, que forman complejos relativamente insolubles con el hierro.
2. La aclorhidria.
3. Medicamentos como la tetraciclina que al administrarse conjuntamente con las sales de hierro forman complejos (quelatos) no absorbibles. Esto se evita al espaciar la administración entre ambas sustancias. Los antiácidos (hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio), también disminuyen la absorción de las sales de hierro.

La absorción ocurre en 2 etapas, la primera es una rápida captación desde la luz intestinal, y la segunda etapa, el paso desde el interior de las células al plasma, paso limitante dependiente de energía. El hierro dentro de la célula de la mucosa intestinal es oxidado a $Fe3^{+}$, para unirse a la transferrina, transportador plasmático, es almacendo como ferritina en las células de la mucosa, si los almacenes de hierro se encuentran saturados, o pasan al plasma, si los almacenes son pobres.

El plasma contiene aproximadamente 4 mg de hierro (Fig. 21.1), pero el intercambio diario de hierro para la síntesis de Hb es de alrededor de 30 mg. La principal fracción de hierro proviene de la degradación de los eritrocitos, que después de sobrevivir aproximadamente 120 días, son fagocitados en el bazo y el hierro que estos contienen se usa principalmente en la síntesis de Hb por los precursores de los eritrocitos.

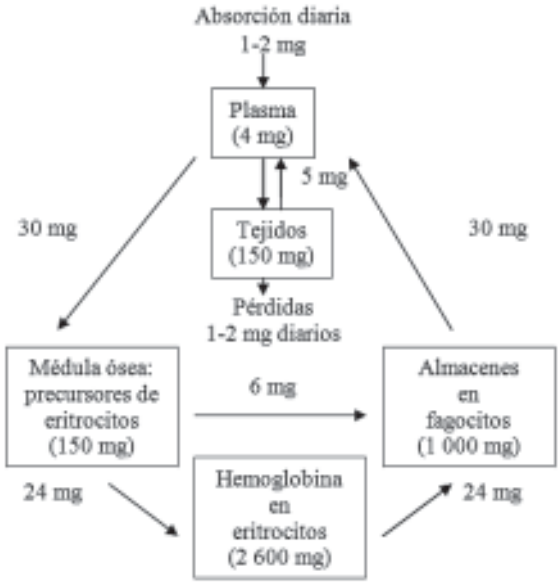


Fig. 21.1. Intercambio del hierro en el organismo.

A pesar de la cantidad de hierro en la dieta, así como los factores que pueden interferir en su absorción, esta es una función de la mucosa intestinal influenciada por el estado de los almacenes de hierro. A diferencia de lo que ocurre con otros componentes corporales, el contenido de hierro se controla con la restricción de su ingreso al organismo y no al aumentar la excreción del exceso; que es la vía habitual para mantener el equilibrio de muchas sustancias. El mecanismo de control aún no se conoce con exactitud.

Deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro es la causa principal de anemia en el mundo y uno de los problemas más frecuentes que afronta el médico general. Es más común en el Tercer Mundo, debido a las dietas deficientes de hierro, a excesivas demandas sobre los almacenes (embarazos frecuentes) y a parasitosis intestinales. Entre otras causas generales están algunos medicamentos y enfermedades que causan pérdida de sangre. Esta deficiencia de hierro trae como resultado trastornos de la hemoglobinización de los eritroblastos, determinando la producción de hematíes microcíticos e hipocrómicos.

Acciones farmacológicas. La administración de los diferentes preparados de hierro ocasiona un aumento de la producción de hematíes. Así, se observa que cuando un paciente con anemia por déficit de hierro recibe una cantidad adecuada de este se produce un aumento de los reticulocitos en sangre. Esta respuesta se hace máxima entre el quinto y el séptimo día de comenzado el tratamiento. La hemoglobina y el hematocrito comienzan a aumentar a los 3 días. Este incremento ocurre en un rango de 1 a 2 g/ L/día. Si la concentración de Hb es inferior a los 30 g/L se puede lograr un aumento de esta de 2 g/L/día con dosis terapéuticas habituales de hierro. La hemoglobina se normaliza en 2 meses de terapia diaria con hierro.

Usos. En el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y profiláctico en situaciones donde las demandas de hierro aumentan, como el embarazo.

Preparados orales y dosis. Existen diferentes preprarados de sales de hierro para la administración oral. Los preparados con sales ferrosas son los más empleados, estos se absorben de 3 a 4 veces mejor

Tabla 21.3. Preparados orales de hierro.

Preparados	Cantidad de Fe (mg)	Fe elemental (mg)
Fumarato ferroso (tabletas)	200	65
Fumarato ferroso (polvo para suspensión)	150/5 mL	49,9
Gluconato ferroso (tabletas)	300	35
Succinato ferroso (tabletas)	100	35
Sulfato ferroso (tabletas)	300	60

que las sales férricas. En la tabla 21.3 pueden ver algunas características de los más usados, el sulfato ferroso es uno de los más económicos.

La biodisponibilidad de las sales de hierro ingeridas junto con alimentos (ver Factores que influyen en la absorción) es de 1/2 a 1/3 comparado a cuando se ingieren sin ellos, es por eso que se prefiere ingerirlas solas, aún cuando sea necesario disminuir la dosis para reducir las molestias gastrointestinales que pueden ocasionar.

Existen preparados de liberación sostenida reportados como efectivos, aún más que el sulfato ferroso cuando este se administra con alimentos, pero en realidad se deben tener más datos sobre la biodisponibilidad de estos.

A pesar de que el ácido ascórbico aumenta la absorción de hierro, la administración de vitamina C es generalmente innecesaria y esto puede asociarse a un aumento de la incidencia de efectos adversos producidos por las sales de hierro.

La mayoría de los pacientes pueden recibir una preparación oral que contenga una dosis de hierro elemental de 180 a 210 mg/día repartido en 3 dosis.

Hay que tener presente que la respuesta a la administración de hierro puede retrasarse hasta 10 días, pero si falla debe pensarse en algunas de las posibilidades siguientes:

1. Que el paciente no cumpla correctamente el tratamiento.
2. Diagnóstico equivocado, es decir, que la deficiencia de hierro no sea la causa primaria de la anemia.
3. Que exista una pérdida continua de sangre.
4. La presencia de una enfermedad maligna o inflamación de base que reduzca la respuesta.

El tratamiento con preparados orales debe realizarse de 3 a 6 meses, con el objetivo de restablecer los almacenes normales de hierro en el organismo.

Efectos adversos de los preparados orales. Están relacionados con la dosis y con factores psicológicos. Con frecuencia son los limitantes del cumplimiento del tratamiento. Entre estos están: epigastralgia, acidez, náuseas, diarreas o constipación.

E*nvenenamiento o toxicidad aguda por hierro*. Poco frecuente en adultos, pero puede ocurrir en niños al ingerir grandes cantidades (1-2 g). Los síntomas pueden aparecer a los 30 min después de la ingestión y son el resultado de una gastritis necrotizante, con vómitos, hemorragia y diarreas, seguidos por un colapso vascular. En estos casos el tratamiento está dirigido a precipitar las sales de hierro en el tracto gastrointestinal por lavados gástricos con bicarbonato de sodio, solución de fosfato o la administración de deferoxamina, agente quelante que forma un complejo no absorbible con el hierro iónico. La deferoxamina se puede administrar intragástrica y en casos severos puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Por estas vías forma complejo con el ión férrico, y que se excreta por la orina.

Preparados parenterales. Dosis. El índice de respuesta a la administración parenteral de hierro es similar a la obtenida con preparados orales y la única ventaja sobre la administración oral es que los almacenes son rápida y completamente rellenados, además de no existir dudas con relación al cumplimiento del tratamiento.

Existen indicaciones para su uso:

1. Pacientes con enfermedades como el *sprue*, en que existe una mala absorción intestinal de hierro.
2. Intolerancia demostrada a los preparados orales o que estos provoquen efectos adversos sobre enfermedades inflamatorias intestinales.
3. Cuando vaya a ocurrir una gran demanda sobre almacenes deficientes de hierro, como puede presentarse en la embarazada anémica próxima al término del embarazo.

Los preparados usados son el hierro dextrano y el hierro sorbitol. El hierro dextrano es el más usado. Es un complejo estable de hidróxido férrico y dextrano que contiene 50 mg de hierro por mL. Es administrado principalmente por vía intramuscular, aunque puede administrarse por vía i.v. Cuando se administra por vía i.m., de 10 a 50 % de este puede permanecer por varios meses en el tejido. El resto ingresa a la sangre por vía linfática y puede detectarse en esta durante 3 semanas.

El hierro dextrano debe ser fagocitado por las células retículoendoteliales para estar disponible en el organismo. Así parte del hierro es transportado a la médula ósea, aunque una gran parte permanece en las células reticuloendoteliales, el cual es usado gradualmente.

Existen diferentes criterios acerca de cómo debe administrarse este preparado. En general, antes de la inyección intramuscular o intravenosa, se administra una dosis pequeña de prueba (0,5 mL) para determi-

nar si existe hipersensibilidad al medicamento. Con posterioridad se pueden emplear diferentes esquemas de tratamiento.

El requerimiento total puede calcularse por la fórmula siguiente:

mg de hierro requeridos = 15 - Hb del paciente (g) x peso corporal (kg) x 3

Como esta preparación puede producir tinción oscura de los tejidos superficiales, debe aplicarse en el cuadrante superior externo de la región glútea, con una técnica de inyección en Z, de manera que la piel y el tejido subcutáneo se desplazan, alejándolos de su posición normal antes de introducir la aguja. Deben emplearse agujas separadas para extraer el medicamento de la ampolleta y para inyectar.

Efectos adversos. Produce dolor local intenso, tinción de la piel, cefalea, fiebre, artralgia, náuseas, vómitos, linfoadenopatías regionales, urticaria, broncospasmo y anafilaxia.

Se ha planteado la posibilidad de cambios malignos en el sitio de inyección.

La vía intravenosa evita los efectos locales, pero no los sistémicos. Permite administrar de una sola vez el hierro requerido por el paciente con una sola infusión en solución salina fisiológica durante 30 a 60 min. Debe mantenerse vigilancia del paciente.

Vitamina B12 y ácido fólico

Son elementos necesarios en la dieta del hombre, esenciales para la síntesis de ADN y la proliferación celular. La deficiencia de ambas vitaminas afecta principalmente a los tejidos de rápida división celular como la médula ósea y el tracto gastrointestinal. La principal manifestación de estas deficiencias se observa en la hematopoyesis (hematopoyesis megaloblástica), con una apariencia morfológica característica en sangre periférica y/o en médula ósea y es el resultado de una síntesis de ADN interrumpida con una síntesis de ARN y proteínas normales. Los eritrocitos son de mayor tamaño, frágiles, con Hb normal. También aparece cierto grado de leucopenia y trombocitopenia. La hematopoyesis megaloblástica por deficiencia de ácido fólico a diferencia de la causada por vitamina B12, pocas veces o nunca se acompaña de anomalías neurológicas.

En la actualidad se estudia el posible vínculo de la deficiencia de estas vitaminas como factor de riesgo en diferentes enfermedades.

Vitamina B12. En el año 1926, 2 investigadores (Minot y Morphy) obtuvieron el premio Nobel por descubrir que la administración parenteral de hígado crudo curaba la anemia perniciosa. Poco tiempo después, Castle definió la necesidad de un factor intrínseco secretado por las células parietales de la mucosa gástrica y presente en el jugo gástrico y de un factor extrínseco presente en los extractos de hígado crudo. Casi 20 años transcurrieron para aislar la vitamina B12 presente en los extractos hepáticos, relacionándose esta con el factor extrínseco de Castle responsable de la curación de la anemia perniciosa.

La vitamina B12 es una cobalamina que resulta de la unión asimétrica de 4 anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico en torno a un átomo central de cobalto (Co). Al átomo de Co pueden unirse diferentes radicales, dando origen a diversos derivados de la cobalamina:

1. CN- (ciano) cianocobalamina.
2. OH- (hidroxilo) hidroxicobalamina.
3. CH3 (metilo) metilcobalamina.
4. 5'desoxiadenosil desoxiadenosilcobalamina.

Los términos vitamina B12 y cianocobalamina se aplican como nombres genéricos sinónimos a los derivados de las cobalaminas.

La hidroxicobalamina y la cianocobalamina son los preparados de B12 empleados en la terapéutica. No son fisiológicamente activas y para ser útil a la célula son convertidas de forma espontánea en 5' desoxiadenosil y metilcobalamina (metil B12), las formas coenzimáticamente activas de la cobalamina.

La mayor parte de la B12 de las células y el hígado se encuentra en las mitocondrias en forma de 5' desoxiadenosilcobalamina, mientras que la metilcobalamina es la principal forma de cobalamina en el plasma, aunque pequeñas cantidades de esta se pueden encontrar también en las células.

Funciones metabólicas

La vitamina B12 se requiere principalmente para 2 reacciones bioquímicas que están relacionadas con las 2 anormalidades principales observadas en pacientes con deficiencia de vitamina B12: la anemia megaloblástica y los defectos desmielinizantes del SNC (degeneración subaguda combinada). Estas reacciones son:

1. Conversión del metiltetrahidrofolato (5-metil FH 4) a tetrahidrofolato (FH 4).
2. Isomerización de la metilmalonil CoA a succinil CoA.

Conversión del 5-metil FH 4 a FH 4

En esta reacción ocurre la conversión del 5-metil FH 4 a FH 4 y la conversión de homocisteína en metionina. En esta la vitamina B12 sirve de intermediario en la transferencia de un grupo metilo del 5-metil FH 4 a la homocisteína, resultando en la formación de metionina y FH4.

Esta reacción B12 dependiente tiene gran importancia, ya que el FH4 es la forma biológicamente activa del ácido fólico.

No se conocen los pasos de la biosíntesis del ADN donde se requiere cobalamina como cofactor; pero parece probable que la vitamina desempeñe un papel indirecto, por medio de su interrelación con la participación del ácido fólico en dicha síntesis. Esta relación puede verse de forma simplificada en la figura 21.2.

La deficiencia de vitamina B12 da como resultado una disminución del FH4 o de cualquiera de sus formas activas intracelulares fundamentales en la síntesis de ADN (especialmente el 5,10-metilentetrahidrofolato, con una acumulación del folato en forma de 5-metilFH4 , que no podrá ser utilizado. Este fenómeno es probablemente la causa de anomalías hematológicas que se observan en pacientes deficientes de vitamina B12.

No se descarta que la síntesis de metionina dependiente de vitamina B12 pueda afectar la síntesis de otras coenzimas de folatos por otros mecanismos.

Isomerización de la metilmalonil CoA a succinil CoA

Esta reacción es importante para la obtención de energía a partir del metabolismo de carbohidratos y lípidos mediante el ciclo del ácido tricarboxílico y la gluconeogénesis. En este caso, la vitamina B12 interviene en forma de 5'desoxiadenosilcobalamina, que actúa como un transportador intermediario de hidrógeno.

En estados carenciales de vitamina B12 esta reacción no se realiza y ocurre una acumulación de metilmalonil CoA, lo que ocasiona alteraciones en la síntesis de ácidos grasos en el tejido nervioso, esto pudiera explicar la neuropatía presente en los estados

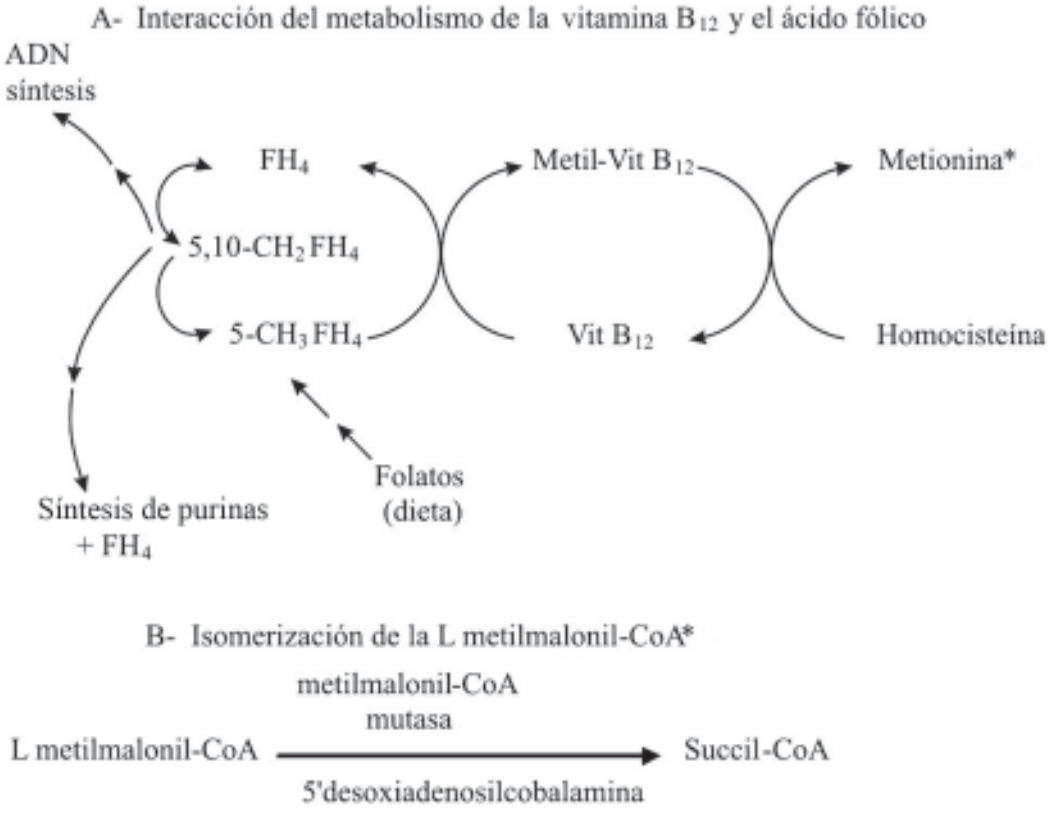


Fig. 21.2. Ciclo metabólico de la vitamina B12 y su relación con los folatos.

Abreviaturas: FH4 = tetrahidrofolato; 5,10-CH2FH4 = 5,10-metilenotetrahidrofolato; 5-CH3FH4 = 5- metilenotetrahidrofolato; Metil-Vit B12 = metilcianocobalamina; Vit B12 = cianocobalamina.

* Las manifestaciones neurolóligicas en las deficiencias de vitamina B12 se han relacionado con la acumulación de L metilmalonil-CoA y con la disminución de la formación de metionina.

carenciales de esta vitamina. Estudios más recientes sugieren que la carencia de metionina y de S-adenosilmetionina son, con mayor probabilidad, las vinculadas en el mecanismo de las lesiones neurológicas en pacientes con deficiencia de vitamina B12.

Se debe resaltar que las lesiones neurológicas no son aliviadas por la terapia con folatos, en realidad estas son precipitadas o agravadas con este tratamiento. Esto se debe, en parte, al retrazo en el diagnóstico del déficit de vitamina B12, ya que el cuadro hemático, primeras manifestaciones de carencia de B12, mejora o desaparece con la administración de folatos. Consecuentemente, el efecto secundario de la deficiencia de cobalaminas sobre el metabolismo de los folatos no puede explicar las anormalidades neurológicas características de la deficiencia de cobalaminas.

Requerimientos. Fuentes naturales. El requerimiento diario de vitamina B12 es de 3 a 5 mcg. La única fuente de esta vitamina en la naturaleza es a partir de la síntesis por microorganismos del suelo, las aguas y del intestino. Aunque la vitamina B12 es sintetizada activamente por gran número de bacterias intestinales que se hallan en el organismo humano, la síntesis ocurre en sitios muy distales del lugar de absorción fisiológica de la vitamina, lo que determina que prácticamente en su totalidad sea eliminada por las heces. El hombre depende de fuentes exógenas.

Los alimentos más ricos en vitamina B12 son las vísceras como: el hígado (reserva natural), los riñones o el corazón de ovinos y bovinos, las almejas y las ostras. Existen cantidades moderadas en la leche en polvo descremada, así como en algunos pescados y mariscos (cangrejos, peces de arrecife, salmón y sardinas) y en la yema de huevo. En la carne y otros pescados y mariscos (langosta, lenguados, merluza, pez espada y atún) y quesos fermentados se encuentran cantidades discretas.

Los productos vegetales carecen de vitamina B12 a menos que estén contaminados con microorganismos, por lo tanto los vegetarianos deben reforzar sus dietas con esta vitamina.

Absorción, distribución y eliminación. En el estómago la vitamina B12 es liberada de los alimentos por digestión péptica, proceso esencial para la absorción normal de esta. Una vez liberada del alimento se une a una glicoproteína secretada por las células parietales gástricas, el factor intrínseco gástrico, denominado también factor intrínseco de Castle.

Al alcanzar el íleon, los complejos vitamina B12-factor intrínseco se unen a receptores específicos de la membrana de las microvellosidades de la célula mucosa, proceso que ocurre a pH entre 6, 4 y 8, 4 y requiere la presencia de cationes divalentes, especialmente calcio (Ca^{2+}), pero no necesita energía metabólica. Posteriormente, el complejo receptor-vitamina B12-factor intrínseco es internalizado por endocitosis, pasando a los lisosomas, donde después de un período de 4 a 5 h se libera la cobalamina. Las moléculas de receptores se reciclan hacia las microvellosidades para la captación de nuevos complejos. La vitamina B12 libre en el citosol del enterocito se une a la transcobalamina II, glicoproteína de transporte que se encarga de su distribución a los tejidos y los hematíes, y pasa al sistema portal.

Las concentraciones plasmáticas de vitamina B12 son de 200-900 pg/mL (472 pg/mL). Se considera un estado carencial de esta vitamina los valores inferiores a 200 pg/mL.

El principal almacén de vitamina B12 en el organismo es el hígado, se considera que posee 90% de las reservas corporales.

Como los folatos, la cobalamina participa en una circulación enterohepática. Se ha estimado que de 65 a 75 % de la cobalamina biliar es reabsorbida. Esta circulación enterohepática genera un importante ahorro de vitamina B 12, que unido a la gran reserva hepática permite comprender por qué cuando la carencia es por una insuficiencia dietética pura o por una gastrectomía total, el déficit se manifiesta entre 3 y 4 años después.

Deficiencia de vitamina B12

Como se señaló, antes, las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B12 se relacionan con las necesidades del sistema hematopoyético y del sistema nervioso por esta vitamina. Aunque la anemia megaloblástica en 95 % de los casos es el resultado de una deficiencia de ácido fólico, de vitamina B12 o la deficiencia de ambos, La deficiencia de vitamina B12 aparece en enfermedades concretas como: anemia perniciosa, gastrectomía, deficiencia congénita de factor intrínseco, malabsorción de la cobalamina de los alimentos, resección quirúrgica del íleon, insuficiencia dietética (vegetarianos estrictos, lactantes de madres vegetarianas), etc.

En el sistema nervioso la deficiencia de vitamina B12 puede producir daños irreversibles con progresiva degeneración de las neuronas mielínicas, desmielinización y muerte celular en la médula espinal y corteza cerebral. Como consecuencia puede observarse gran variedad de signos y síntomas, entre estos

parestesia de manos y pies, disminución de la propiocepción con la consiguiente falta de equilibrio, y en etapas posteriores pérdida de la memoria, confusión, depresión y hasta pérdida de la visión central.

Acciones farmacológicas. La respuesta a la administración de la vitamina B12 en pacientes deficitarios se caracteriza por cambios subjetivos y objetivos. Los pacientes manifiestan sensación de bienestar después de iniciado el tratamiento. Se puede observar una llamativa mejoría en la memoria y orientación, aunque la recuperación total de la función mental puede tardar meses o no llegar a ocurrir. El paciente puede además sentirse más fuerte, con más apetito y menos molestias en la boca y en la lengua antes de aparecer una respuesta hemática evidente.

El primer cambio hematológico objetivo es la desaparición de la morfología megaloblástica de la médula ósea, por corrección de la eritropoyesis ineficaz, disminuyendo la concentración plasmática de hierro, ya que este se emplea en la formación de Hb. La corrección total de la maduración de los precursores en la médula con producción de mayor número de reticulocitos comienza en el segundo o tercer día y se hace máximo entre el tercer y cuarto día de tratamiento.

Cuando la anemia es de moderada a severa el índice máximo de reticulocitos es del triple al quíntuple del valor normal. La vigilancia del índice de reticulocitos durante la primera semana de tratamiento es importante, para hacer una evaluación del mismo.

En el caso de una trombocitopenia relacionada con la vitamina B12 el número de plaquetas aumenta en 10 días, con valores superiores a los normales. Se considera esta como una respuesta típica a la corrección de un estado trombocitopoyético ineficiente.

La recuperación de los glóbulos blancos es menos llamativa, el número de granulocitos se normaliza en las 2 primeras semanas, si no existe infección, desapareciendo gradualmente de la circulación los grandes leucocitos polimorfonucleares multilobulares.

El grado de mejoría de los signos y síntomas neurológicos puede tardar mucho más tiempo en presentarse que los relacionados con el sistema hemolifopoyético. Dependen además de la severidad y duración de las anomalías neurológicas; así, cuando un defecto lleve muchos meses o años de instaurado puede requerir varios meses para su mejoría objetiva o bien no llegarse nunca al funcionamiento normal.

Los problemas de la función gastrointestinal reflejan la causa del estado carencial de vitamina B12 y por lo tanto, la administración de esta vitamina no los corrigen en su totalidad.

Se resume que las anomalías hematopoyéticas por deficiencia de B12 son totalmente reversibles y la morbilidad a largo plazo se limita a los sistemas neurológico y gastrointestinal.

Usos. En el tratamiento de la anemia perniciosa y otras causas de deficiencias de vitamina B12 y profiláctico en pacientes que han sufrido gastrectomía totales.

Preparados. Dosis. Excepto en los casos raros de pacientes con deficiencia nutricional de vitamina B12, en todas las otras causas de deficiencias la absorción de la vitamina por el tracto gastrointestinal está disminuida y por lo tanto la vía parenteral es la indicada en estos pacientes.

Entre los preparados parenterales se encuentran: la cianocobalamina de uso intramuscular o subcutánea profunda, nunca debe administrarse por vía intravenosa. Se administra en dosis de 1 a 100 mcg. Las dosis mayores a 100 mcg se depuran rápidamente del plasma a la orina, además de no mostrar evidencias de mejores resultados con las estas.

La hidroxicobalamina es otro preparado de B12 con igual efecto en la anemia que el que se obtiene con la administración de cianocobalamina, aunque este es más duradero. Se ha planteado como desventaja que causa la formación de anticuerpos anticomplejo transcobalamina- vitamina B12.

Los extractos hepáticos no muestran ventajas sobre los preparados antes mencionados, además pueden provocar reacciones inflamatorias. Se presentan también casos de exantema y anafilaxia después de las inyecciones de los mismos.

Se han empleado preparados orales de vitamina B12 en grandes dosis, combinados con factor intínseco. No existen suficientes datos que apoyen su eficacia.

Los efectos adversos por la administración de vitamina B12 son raros.

Ácido fólico

Se conoce en el año 1932 como factor de Wills, sustancia presente en fracciones purificadas de extractos de hígado crudo diferentes a las conocidas por su efectividad en la anemia perniciosa y que fue efectiva en anemias macrocíticas en mujeres hindúes. Posteriormente se le dio el nombre de vitamina M. En el año 1941 se le da el nombre de ácido fólico después de aislarse en verduras (del inglés *foliage*).

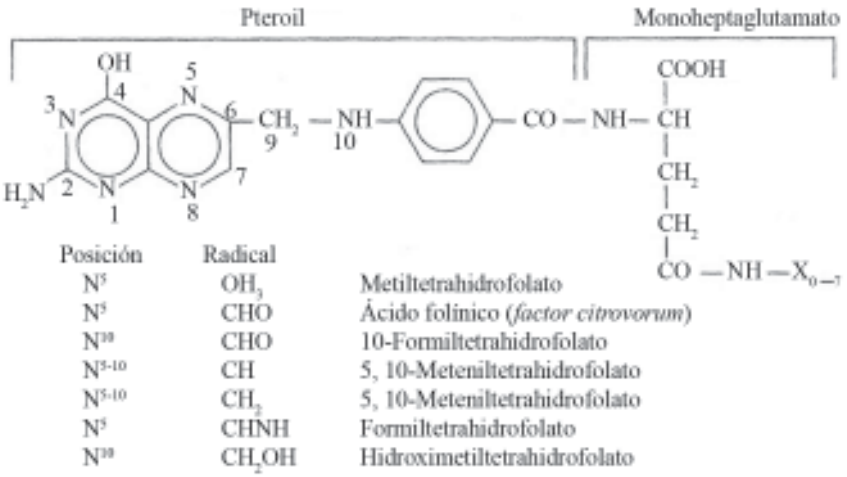


Fig. 21.3. Estructura química del ácido fólico y congéneres.

El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) está formado por 3 U características: una pteridina con una sustitución en su estructura, una molécula de ácido paraamino benzoico y 1 o más residuos de ácido L glutámico (Fig. 21.3).

En la naturaleza es el compuesto de origen de un grupo de sustancias relacionadas por su estructura que se encuentran ampliamente distribuidas y se denominan folatos.

El anillo de pteridina puede encontrarse en forma no reducida, parcialmente reducida como dihidrofolato (FH2) o totalmente reducida, como el tetrahidrofolato (FH4), y es esta última la forma biológicamente activa.

Funciones metabólicas. Los folatos son necesarios para la síntesis de ADN. Por medio de diferentes formas coenzimáticas intervienen en la transferencia de unidades de carbono en el metabolismo intracelular, como es la síntesis de purinas y pirimidinas, paso limitante en la sístesis de ADN. También los folatos son necesarios en el metabolismo de aminoácidos.

Para ejercer su función en el interior de las células, el ácido fólico tiene que estar en su forma más reducida (FH4), por lo que debe existir un mecanismo de regeneración intracelular que se realiza mediante la acción de la enzima folatoreductasa. La inhibición de esta reacción por el metotrexate u otros inhibidores de la dihidrofolatoreductasa impide la síntesis de timidilato, y por ende, la replicación celular.

Requerimientos. Fuentes naturales. Los folatos son sintetizados solamente por las bacterias y las plantas, por lo que el hombre requiere de la dieta para cubrir sus necesidades diarias. Los folatos en la dieta se encuentran en forma de poliglutamatos.

El requerimiento diario en el adulto normal se plantea que es de alrededor de 50 mcg. En situaciones de mayor demanda como el embarazo, lactancia materna y en pacientes con gran recambio celular asciende y pueden ser de 100 a 200 mcg.

Son ricos en folatos los vegetales frescos de hojas verdes y amarillas, las legumbres, los cereales y las frutas cítricas; entre los alimentos de origen animal se destacan por su alto contenido de esta vitamina los órganos, tales como el hígado y el riñón. En el té se encuentran cantidades significativas de folatos, mientras que su contenido en la leche de vaca es escaso. Es sintetizado por diferentes microorganismos, incluyendo la flora intestinal humana, lo cual contribuye al ingreso diario. El contenido de folatos en los alimentos disminuye en un 50 a 95 % durante la cocción de estos.

Deficiencia de folatos. La deficiencia de folatos puede ser secundaria a un aporte dietético no adecuado (ingesta disminuida, alcoholismo y hemodiálisis crónica), por defecto en la absorción (sprue tropical y no tropical y otras enfermedades intestinales), por requerimientos aumentados (embarazo, lactancia, prematuridad, crecimiento, recambio celular aumentado y hemólisis crónica), y por interacción con medicamentos (inhibición de la dihidrofolatoreductasa, antimetabolitos, inhibición de las síntesis nucleoproteica, anticonvulsivantes y anticonceptivos orales).

En el alcoholismo crónico o agudo la ingesta diaria de folatos puede estar restringida, además el ciclo enterohepático del fólico puede estar deteriorado por el efecto tóxico del alcohol sobre las células del parénquima hepático.

Algunos medicamentos como los anticonvulsivantes y anticonceptivos orales pueden interferir en la absorción de folatos.

Absorción, distribución y eliminación. La absorción se produce fundamentalmente en la porción

proximal del intestino delgado, donde los folatos presentes en los alimentos (principalmente poliglutamatos reducidos) son transformados a monoglutamatos para su absorción. Los monoglutamatos son absorbidos rápidamente, el metilFH4 por simple difusión y en el caso de los restantes monoglutamatos mediante un transporte activo. El folato absorbido se convierte en metil-FH4 en el intestino y en el hígado, y una porción es poliglutamada dentro del hepatocito. La mucosa del duodeno y la parte superior del yeyuno son ricas en la enzima dihidrofolato reductasa y es capaz de metilar o formilar a casi todo el folato reducido absorbido. Estudios recientes sugieren que el FH2, el FH4 y el formil FH4 son mejores sustratos para la formación de poliglutamatos que el metil FH4.

La mayor parte del folato presente en el suero se encuentra en forma libre, solamente una pequeña porción está unida a la albúmina.

Dentro de las células, el metil FH4 actúa aportando el grupo metilo para la formación de metil B12 y como fuente de FH4 y otras formas enzimáticas como se describe anteriormente. Gran parte del monoglutamato es excretado con la bilis al intestino, desde donde puede ser reabsorbido.

Las cantidades de folato en el organismo se mantienen por medio de los alimentos y de un ciclo enterohepático de la vitamina, donde el FH4 luego de ser transportado pos la bilis es reabsorbido por el intestino con la subsiguiente entrega a los tejidos.

Las concentraciones normales de folato sérico son superiores a 9 ng/mL y 300 ng/mL en eritrocitos.

Las reservas corporales de folatos son de 12 a 15 mg y son suficientes para 2 o 4 meses antes que se inicien los síntomas de deficiencia en caso de no suministro de esta vitamina.

Acciones farmacológicas. La respuesta a la administración de ácido fólico en pacientes deficientes es muy similar a la respuesta del sistema hematopoyético a la administración de B12 en pacientes deficientes de esta.

Usos. En el tratamiento de anemia megaloblástica por deficiencia de folatos, para tratar o prevenir la toxicidad del metotrexato y antifólicos y uso profiláctico en embarazadas con antecedentes de descendencia previa con defectos de cierre del tubo neural (previo al embarazo y en las primeras semanas de este), en niños prematuros y en pacientes con anemias hemolíticas severas.

Preparados. Dosis. Existen preparados para uso oral (tabletas de 1 y 5 mg) y polivitamínicos con diferentes concentraciones, así como preparados inyectables (5 mg).

Se considera suficiente una dosis de 5 mg de folatos por vía oral durante 4 a 5 semanas para rellenar los depósitos orgánicos y corregir la anemia, incluyendo a los pacientes con malaabsorción. Sin embargo, algunos recomiendan en estos casos comenzar el tratamiento parenteral para asegurar una adecuada respuesta y recuperación de los depósitos de folatos del organismo.

El tratamiento debe continuar hasta que la causa del déficit sea detenida o corregida.

Existen preparados parenterales de ácido folínico (coenzima reducida del ácido fólico). Se usa en administración i.v. con fines oncológicos o en anemias megaloblásticas por déficit de ácido fólico, cuando no sea posible utilizar la vía oral.

Efectos adversos. Se reportan pocos efectos adversos producidos por la administración de esta vitamina, incluso con el empleo de hasta 15 mg/día. Solo se consideran posibles en presencia de deficiencia de vitamina B12, ya que dosis terapéuticas de folato pueden corregir parcialmente las alteraciones hematológicas de la deficiencia de cobalaminas, pero por otra parte, pueden acelerar las manifestaciones neurológicas.

Algunos consideran que grandes cantidades de ácido fólico puede contrarrestar el efecto antiepiléptico del fenobarbital, difenilhidantoína y la primidona, pudiendo incrementar la frecuencia de crisis.

Factores de crecimiento hematopoyéticos

Las células sanguíneas circulantes son los productos de la diferenciación de precursores identificables procedentes de células madres pluripotentes (pueden diferenciarse en varios tipos). La proliferación, diferenciación y supervivencia de las células madres hematopoyéticas depende de glicoproteínas, los factores de crecimiento hemáticos y de gran actividad biológica que están presentes en el plasma a concentraciones muy bajas, pero pueden incrementarse rápidamente, hasta 1000 veces en horas en respuesta a diferentes estímulos.

Los genes de varios factores de crecimiento hemáticos humanos se han clonado permitiendo la producción y purificación de sus respectivas proteínas recombinantes. Esto ha permitido el desarrollo de investigaciones con valoración preclínica y clínica de algunos de estos:

1. La eritropoyetina.

2. Los factores estimulantes de colonias.

Eritropoyetina

La eritropoyetina se produce por las células peritubulares de la corteza renal y en macrófagos, actúa estimulando la diferenciación de las células madres de eritrocitos (eritropoyesis). El estímulo para su producción es la pérdida de sangre y/o las bajas presiones de oxígeno. En la actualidad se obtienen 2 tipos de eritropoyetina humana recombinantes, la eritropoyetina α y la eritropoyetina β, sin diferencia en su actividad.

Se administran por vía intravenosa, subcutánea e intraperitoneal. La respuesta a la administración subcutánea es superior, aunque es más rápida con la vía intravenosa.

La dosis mínima empleada es de 15-50 U/kg de peso 3 veces por semana. La dosis media en pacientes dializados es de 75 U/kg 3 veces por semana.

Efectos adversos. Los efectos adversos que pueden presentarse son malestar general y artralgias similares a una influenza. Puede ocurrir agravamiento de la hipertensión arterial, con cefalea, desorientación y a veces convulsiones.

El incremento de la eritropoyesis al utilizar más hierro puede inducir una deficiencia de este si no se cuenta con reserva suficiente. Además el incremento del número de eritrocitos puede aumentar la viscosidad de la sangre al no aumentar al mismo tiempo el volumen plasmático, por lo que el riesgo de trombosis puede incrementar, fundamentalmente en pacientes con diálisis.

Usos. Se usa principalmente en la anemia de la insuficiencia renal crónica, ya que en estos pacientes la producción de eritropoyetina se encuentra disminuida por la enfermedad renal, además de la pérdida de sangre que sufren durante la diálisis, en el caso de los pacientes dializados.

Puede emplearse en pacientes SIDA con anemia exacerbada por el tratamiento con zidovudina. También se ha empleado en pacientes con enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, y en pacientes con cáncer en los que aumenta lasconcentraciones de hemoglobina y reduce las necesidades de transfusiones.

Factores estimulantes de colonias

Estos factores regulan la división mieloide de los leucocitos y el principal estímulo para su producción es la infección. Son producidos por diferentes células como los fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y células T. Actúan sinérgicamente con otros factores de crecimiento.

Dentro de estos están:

1. El factor estimulante de granulocitos y macrófagos.
2. Factor estimulante de granulocitos.

El factor estimulante de granulocitos y macrófagos estimula el desarrollo de progenitores de neutrófilos, monocitos, eosinófilos y en ciertas circunstancias de megacariocitos y eritrocitos. Aumenta la actividad y supervivencia de células maduras.

El factor estimulante de granulocitos controla principalmente el desarrollo de neutrófilos.

Ambos factores pueden administrarse por vía subcutánea o por infusión intravenosa.

Efectos adversos. Son bien tolerados. Puede ocurrir dolor óseo en 10 o 20 % de los pacientes.

El factor estimulante de granulocitos frecuentemente produce fiebre, rash cutáneo, dolor muscular y letargia, así como dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección. Cuando se administra por infusión i.v. puede ocurrir un síndrome con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia, falta de aire, náuseas, vómitos, y disminución de la presión parcial de oxígeno.

Usos. Diversos estudios clínicos muestran prometedora utilidad de este factor estimulante para elevar la cifra de granulocitos en pacientes con SIDA, en anemia aplástica, así como en la granulocitopenia inducida por fármacos citotóxicos.

Bibliografía

Anónimo (2000): "Anemia ferropénica". En Index farmacologic. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. http://www.icf.uab.es. Capítulo 14. 181-183.

Anónimo (2004): "Iron deficiency anemia." En Medline plus medical encyclopedia iron deficiency anemia.htm. Update Date: 8/26.

Babior, B.M. y H.F. Bunn (2001): "Megaloblastic anemias". In: Harrison's principles of internal medicine (Braunwald, E., S.L. Hauser, A.S. Fauci, D.L. Longo, J.L. Jameson, y D.L. Jasper eds.). Editorial McGraw-Hill, New York., 15th ed., pp. 674-680.

Bailey, L. B., G.C. Rampersaud y G.P. Kauwell (2003): "a. folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science". J. Nutr., June 1; 133(6): 1961S-1968.

[Abstract] [Full Text] [PDF].

Beers, M.H., R.S. Porter, T.V. Jones, J.L. Kaplan, M. Berkwits (2007): "Anemias producidas por deficiencias en la eritropoyesis". En El manual Merck. De diagnóstico y tratamiento. Elsevier Madrid, tomo V, 11na. ed., pp. 1128-1138.

Bokemeyer, C., M.S. Aapro, A. Courdi, J. Foubert, H. Link, A.

Osterborg, L. Repetto y P. Soubeyran (2004): "EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer". Eur J Cancer;40(15):2201-16. Review. PMID: 15454245 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana. pp. 243-247.

Cheer, S.M. y A.J. Wagstaff (2004): "Epoetin beta: a review of its clinical use in the treatment of anaemia in patients with cancer". Drugs;64(3):323-46. Review. PMID: 14871172 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Crawford, J. (2002): "Recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia". Review of clinical evidence. Oncology (Huntingt);16(9 Suppl 10):41-53. Review. PMID: 12380954 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Forrellat, M. y H. Gautier (1997): "Papel del ácido fólico en la etiología de las anemias megaloblásticas". Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter;13(2):77-89.

Forrellat; M., I. Gómis y H. Gautier (1999): "Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia". Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter;15(3):159-74.

Hillman, R.S. (2000): "Fármacos hematopoyéticos: factores del crecimiento, minerales y vitaminas". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, México DF. 10ma. ed., pp. 1503-1533.

Hung, J., J.P. Beilby, M.W. Knuiman y M. Divitini (2003): "Folate and vitamin B-12 and risk of fatal cardiovascular disease: cohort study from Busselton, Western Australia". BMJ;326(7381):131. PMID: 12531843 [PubMed - indexed for MEDLINE.

Itri, L.M. (2002): "Managing cancer-related anaemia with epoetin alfa". Nephrol Dial Transplant;17 Suppl 1:73-7. Review. PMID: 11812917 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Lucock, M. (2004): "Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention?" BMJ;328: 211-4 (24 january) [Free Full Text].

Malnick, S. y S. Goland (2007): "Folic acid as ultimate in disease prevention: Beware of vitamin B12 deficiency". BMJ; 328 (7442): 769 - 769 [Full Text].

Masters, S.B. (2007): "Agents used in anemias; hematopoietic growth factors". En Basic & Clinical Pharmacology (Katzung, B.G. eds.). Editorial Mc Graw Hill-Lange, 10ma. ed., pp. 529-542.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Editorial Churchill Livingstone, Edinburgh, 4th. ed., pp. 328-337.

Rizzo, J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H., Seidenfeld J., Bennett C..L, Cella D., Djulbegovic B., Goode M.J., Jakubowski A.A., Lee S.J., Miller C.B., Rarick M.U., Regan D.H., G.P. Browman, Gordon M.S. (2002): "Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology". Blood;100 (7):2303-20. PMID: 12239138 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Rockey, D.C. (2002): "Iron deficiency anemia". In: Feldman, M. et al., eds., Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. W.B. Saunders, Philadelphia, 7ma. ed., pp. 236-240. Seidenfeld, J., M. Piper, C. Flamm, V. Hasselblad, J.O. Armitage, C.L. Bennett, M.S. Gordon, A.E. Lichtin, J.L. Wade, S. Woolf, y N. Aronson (2001): "Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials". J Natl Cancer Inst. 15;93(16):1204-14. PMID: 11504766 [PubMed - indexed for MEDLINE].

PARTE 7

Fármacos que modifican la respuesta inmunológica

Capítulo 22

Inmunomoduladores

María C. Ventura Padrón

Terapia inmunosupresora de las enfermedades autoinmunes

El término enfermedad autoinmune, involucra un grupo de enfermedades, que se encuentran entre las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en Cuba.

Estas son un grupo de trastornos que se originan, cuando el sistema inmunitario es sensibilizado por proteínas endógenas, que son reconocidas como antígenos *extraños*; en estas se forman anticuerpos o células T inmunitarias que reaccionan con estos antígenos, presentes en los tejidos, para ocasionar cambios destructivos en estos.

La supresión de las células linfoides había sido observada desde 1889 por Metchnikoff. Poco después Smith, en 1909, demostró que los anticuerpos específicos administrados de manera pasiva y concomitante con los antígenos, producían supresión de la respuesta inmunitaria. Así, la inmunosupresión fue reconocida como un método terapéutico y en la actualidad continúa empleándose en el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunitarias y en los trasplantes.

En este capítulo se abordan algunas clasificaciones y patogenia de las enfermedades autoinmunitarias, así como los mecanismos generales involucrados en la respuesta inmune, necesarios para la comprensión de la farmacoterapia de estos trastornos.

Clasificación

Estas enfermedades se han dividido clínicamente en 2 grupos:

1. Locales u *órgano-específica* como: tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, síndrome de good pasture, diabetes juvenil, infertilidad masculina, enfermedad de Addison, púrpura trombocitopénica idiopática y otras.
2. Generales u *órgano-inespecíficas* como: lupus eritematoso diseminado, lupus discoide, dermatomiositis, esclerodermia y artritis reumatoide.

Patogenia

Las enfermedades autoinmunitarias tienen una base multifactorial con factores inmunológicos, genéticos, virales, hormonales y otros, que intervienen en forma esencial actuando cada uno por su lado o de manera concomitante con los otros.

Factores que intervienen en las enfermedades autoinmunitarias:

1. Inmunológicos: las enfermedades autoinmunitarias pueden producirse por varios factores inmunológicos como son: liberación de antígenos secuestrados, disminución de la actividad o escape de tolerancia con de las células T supresoras, defectos tímicos, deficiencias en la inducción de la tolerancia, deficiencias de células primitivas pluripotenciales y otros defectos de las linfocinas.
2. Genéticos: los genes del complejo principal de histocompatibilidad y las inmunoglobulinas, codifican la magnitud y naturaleza del proceso autoinmunitario.
3. Hormonales: las hormonas sexuales y genes ligados al cromosoma X y Y pueden influir en la exposición de estas enfermedades.
4. Virales: los virus del Epstein Barr, citomegalovirus, retrovirus, hepatitis, y otros, pueden ser causas de trastornos inmunitarios.

Fases de la respuesta inmune

El sistema inmunitario es extremadamente complejo y posee una gran diversidad de actividades para mantener la homeostasia y la salud. Esta complejidad deriva de una intrincada red de comunicaciones entre los componentes celulares, genéticos y moleculares de este.

Componentes celulares: macrófagos, linfocitos (T y B) y citocinas (Tabla 22.1).

Tabla 22.1 Efectos de las citocinas en la respuesta inmunitaria

Citocinas	Papel en la respuesta inmune
Interleucina-1	Estimulación de células precursoras tempranas de médula ósea y precursores linfociticos
Interleucina-2	Proliferación de células T y generación de células T *asesinas*
Interleucina-3	Proliferación de líneas celulares de médula ósea; células B y T
Interleucina-4	Activación de células B y T y de macrófagos
Interleucina-5	Generación de eosinófilos en médula ósea
Interleucina-6	Proliferación de médula ósea y células plasmáticas
Interleucina-7	Estimulación de células B y T; función sinérgica con IL-2
Interleucina-8	Función quimiotática de neutrófilos; células B y T
Interleucina-9	Proliferación de células cebadas
Interleucina-10	Inhibición de células T
Interleucina-11	Acción sinérgica con IL-3
Interleucina-12	Acción sinérgica con IL-2
Interferón α	Activación de macrófagos, linfocitos y actividad de células cebadas asesinas naturales
Interferón α	Activación de macrófagos, células T, mayor expresión del complejo mayor de histocompatibilidad
Factor estimulante de colonias	Proliferación de médula ósea y activación de células presentadoras de antígeno de granulocitos y macrófagos
Factor de necrosis tumoral	Efecto citotóxico de células tumorales; estimulación de inflamación

Componentes genéticos y moleculares. Genes que poseen la información para codificar y determinar la función y estructura de las inmunoglobulinas, los relacionados con el funcionamiento del complejo de histocompatibilidad. Así como los genes encargados de la diferenciación y moléculas relacionadas con estas funciones.

Las fases relacionadas con la generación de una respuesta inmunitaria específica se muestran en la figura 22.1.

Los medicamentos inmunosupresores ejercen sus acciones interfiriendo de una forma u otra con estos mecanismos (Tabla 22.2).

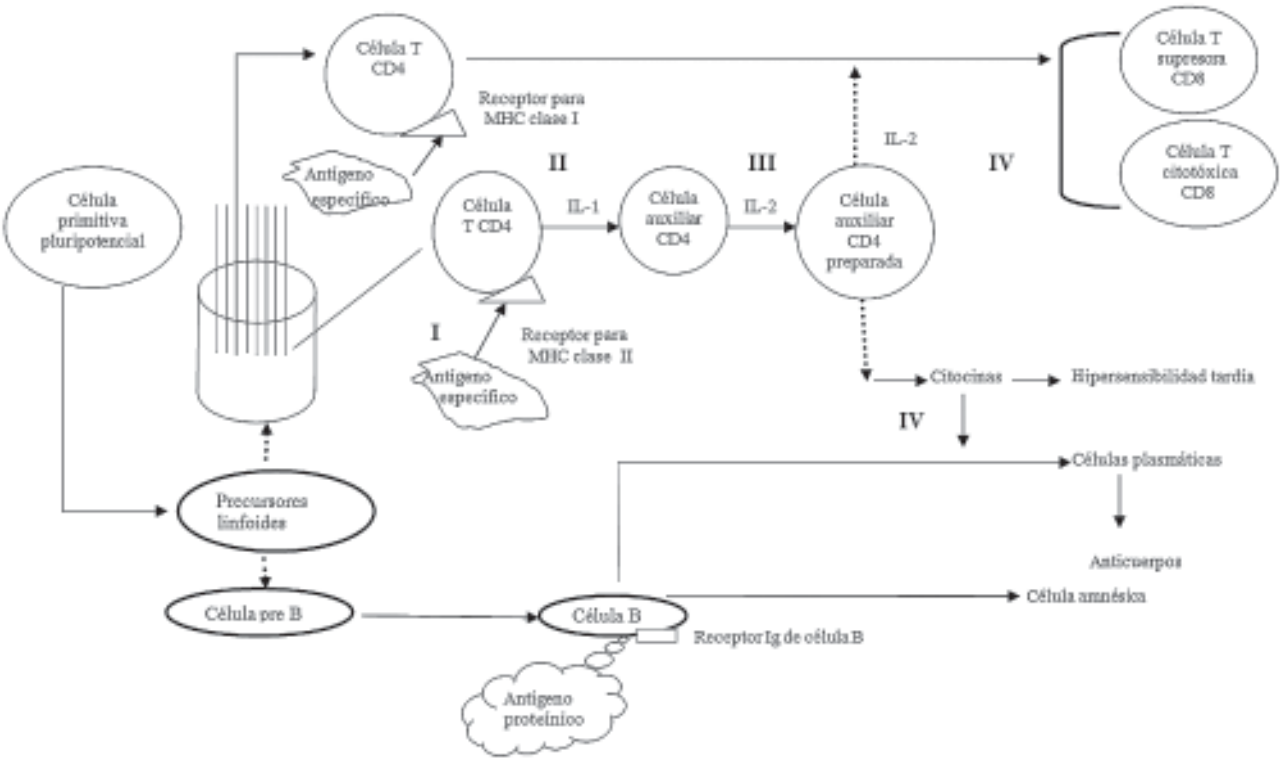


Fig. 22.1. Esquema simplificado de las fases de las respuestas inmunitarias específicas.

Tabla 22.2. Inmunosupresores y su interferencia en la respuesta inmunitaria

Etapas	Drogas inmunosupresoras
Reconocimiento del antígeno	Inmunoglobulina Rho (D)
Estimulación IL-1	Corticoesteroides
Expresión de IL-2 y otras citocinas	ATGAM, muromonab CD3
Proliferación y diferenciación celular	Citotóxicos y corticoesteroides

Tomado de: Diasio RB, Lo Buglio. AF. *Inmunomoduladores: fármacos inmunosupresores e inmunoestimulantes*. En: Goodman Gilman A. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª. ed. México: Mc Graw - Hill. Interamericana. 1996. p. 1369-1387.

Clasificación:

1. Ciclosporina y tacrolimus.
2. Corticoesteroides suprarrenales:
   a) Prednisona.
   b) Prednisolona.
3. Agentes citotóxicos:
   a) Azatioprina.
   b) Micofenolato de mofetilo.
   c) Ciclofosfamida.
   d) Metotrexato.
   e) Clorambucilo.
   f) Vincristina.
   g) Vinblastina.
   h) Dactinomicina.
4. Anticuerpos específicos (reactivos):
   a) Globulina antitimocítica.
   b) Anticuerpo monoclonal muromonab-CD3.
   c) Inmunoglobulina anti Rho (D).
5. Otros:
   a) Metoxaleno.
   b) Talidomida.
   c) Temozolomida.
   d) Infliximab.
   e) Basiliximab.
   f) Compuesto en estudio:
      - Inhibidores de la síntesis de ADN:
        • Mizoribina.
        • Brequinar.
      - Inductores de células supresoras inespecíficas:
        • Azapirano.
      - Inhibidores de la acción de citocinas:
        • Macrólidos (rapamicina).
      - Inhibidores de la activación y maduración celular:
        • Poliamina.
        • Desoxipergualina.

Principios y requisitos generales de la terapia inmunosupresora

Las respuestas inmunitarias primarias (procesamiento antigénico, proliferación celular, síntesis de linfocinas y su diferenciación), son inhibidas con mayor facilidad y eficacia con la terapia inmunosupresora, que una reacción secundaria.

Los agentes inmunosupresores no tienen el mismo efecto en todas las respuestas inmunitarias. Las dosis inmunosupresoras varían en dependencia de la naturaleza del antígeno.

La mayor parte de los agentes inmunosupresores son efectivos sin son usados inmediatamente antes de la exposición al antígeno o durante la fase de inducción; son menos activos cuando la reacción ha penetrado la fase establecida. Además, una vez que se ha generado una población de linfocitos de memoria, es casi imposible borrar la memoria inmunológica. Sin embargo, la mayoría de las enfermedades se tratan después de establecida la autoinmunidad y el paciente presenta manifestaciones clínicas.

En ciertas circunstancias, puede producirse un efecto paradójico por los medicamentos inmunosupresores, primordialmente el aumento de una repuesta en particular. Con protocolos seleccionados de tratamientos, la ciclofosfamida puede suprimir de manera simultánea las respuestas humorales y aumentar las reacciones celulares contra el mismo antígeno.

La mayoría de los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor experimentan efectos mielotóxicos secundarios a su acción inmunosupresora. Por tanto, los pacientes deben ser sometidos a chequeos periódicos de la fórmula hemática antes y durante el tratamiento inmunosupresor.

Está demostrado que el tratamiento inmunosupresor incrementa la vulnerabilidad a las infecciones así como el riesgo de desarrollar linfomas y otras enfermedades malignas. Esto se observa con mayor frecuencia en pacientes sometidos a tratamiento prolongado, con dosis elevadas de estos medicamentos, o en los que se aplica terapia combinada con compuestos que potencialicen esta acción. Por lo que debe evitarse el uso combinado de estos fármacos y realizarse ajustes de la dosis del medicamento según la respuesta clínica al tratamiento y el grado de tolerancia de cada paciente, o suspenderlo ante la sospecha de un proceso séptico.

Esteroides corticosuprarrenales

Los esteroides son fármacos que poseen propiedades inmunosupresoras conocidas. Suelen utilizarse solos, o en casos más graves, en combinación con agentes citotóxicos, en enfermedades donde existen alteraciones de la respuesta inmune. Los disponibles en el mercado varían en potencia como antiinflamatorios y retenedores de sal. Sin embargo, en cantidades equivalentes, sus efectos son similares. Los de uso más común con estas indicaciones son la prednisona y la prednisolona.

En este capítulo se refiere a la acción inmunosupresora de los esteroides, las aplicaciones clínicas y toxicidades relacionadas con esa acción. Otros aspectos farmacológicos de estos medicamentos se describen en el capítulo de antiasmáticos.

Acción inmunosupresora de los corticoesteroides. Los corticoesteroides son compuestos que poseen un potente y directo efecto inmunosupresor, estrechamente ligado con su acción antiinflamatoria inespecífica. Ambas acciones se producen como resultado de la inhibición de mediadores químicos, que juegan un papel fundamental en la respuesta inmune y el daño hístico. Disminución rápida y transitoria de los leucocitos en sangre periférica, efecto que se considera secundario a la redistribución de estos en la circulación; inhiben la proliferación de células T, la inmunidad celular y la expresión de genes que codifican citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IFN-α y TNF-α) (Fig. 22.1); Reducción en sangre del número de células auxiliares de eosinófilos y monocitos; inhiben la expresión de antígenos de clase II en la superficie de macrófagos, bloquean la activación de células T por la IL-1 derivada de macrófagos; interfieren en la presentación del antígeno en la célula T e inhiben la fosfolipasa A 2 y la síntesis de ácido araquidónico con sus metabolitos, prostaglandinas y leucotrienos.

Usos terapéuticos. Son empleados con resultados satisfactorios en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, donde pueden suprimir la actividad de la enfermedad y prolongar la vida del paciente. Se recomiendan dosis elevadas en el lupus fulminante, nefritis lúpica, anemia hemolítica autoinmunitaria aguda y la púrpura trombocitopénica.

Se han utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a otros medicamentos. Generalmente, se administran mediante inyecciones intraarticulares intermitentes, en pacientes que tienen un número limitado de articulaciones sintomáticas o por v.o. Se indica en el síndrome de Sjogrën (trastorno inmunitario crónico que se caracteriza por infiltración linfocitaria de las glándulas lagrimales y salivales y que se acompaña de manifestaciones clínicas de queratoconjuntivitis y xerostomía), que no puede ser controlado con tratamiento sintomático solamente y, sobre todo, en la enfermedad grave o que amenaza la vida del paciente. Pueden incrementar la supervivencia en pacientes con hepatitis crónica activa.

Con frecuencia, los glucocorticoides pueden lograr la remisión y control a largo plazo de los síntomas en la miastenia gravis, sobre todo, en pacientes que no responden a la medicación con agentes anticolinesterásicos o a la timectomía.

Tienen resultados beneficiosos en la enfermedad de Graves, coma mixedematoso, carditis reumática que no responde al uso de salicilatos, en paciente con insulinorrestencia, dermatomiositis polimiositis, gastritis atrófica autoinmune, anemia perniciosa, rinitis alérgica, pénfigo vulgar, colitis ulcerativa inespecífica crónica como monoterapia o asociados a la azatioprina. Son considerados medicamentos de primera línea en el tratamiento del asma bronquial (ver "Asma bronquial").

Otros usos. El tratamiento de las reacciones alérgicas secundarias a la administración de globulina antitimocítica o anticuerpos monoclonales u otros fármacos, en la enfermedad aguda de injerto contra huésped en pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea y en la profilaxis del rechazo del trasplante donde se administran asociados a otros inmunosupresores.

Efectos adversos. Las reacciones adversas de los corticoesteroides se producen como resultado de la interrupción súbita del tratamiento, o de su uso prolongado a dosis elevadas.

La hiperglucemia, úlceras, osteoporosis y la suprainfección por gérmenes oportunistas, son las toxicidades reportadas con mayor frecuencia durante la administración prolongada y las dosis requeridas para producir inmunosupresión.

Presentación, vías de administración y dosis. La prednisona se presenta en tabletas (1, 2,5, 5, 10, 20, 30 y 50 mg), en solución alcohólica a 5 % (5 mg/5 mL) y en solución concentrada alcohólica a 30 % (5 mg/mL) para la administración oral.

La prednisolona se presenta en forma de tabletas (1,5 y 5 mg), solución alcohólica a 5 % (5 mg/5 mL y 15 mg/5 mL) para la administración oral. Además se presenta en forma de ámpulas (10 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL) y bulbos (20 mg y 60 mg) para su administración i.m. o i.v.

Para su administración tópica existen colirio y ungüento oftálmico (0,5 %), ungüentos y cremas.

Las dosis de esteroides generalmente son muy variables y dependen de la enfermedad de base. Algunos clínicos recomiendan que la terapia farmacológica con corticoesteroides incluya, una dosis de mantenimiento o baja de 0,05 a 0,25 mg/kg/día de prednisona o sus equivalentes; moderada: 0,5 mg/kg/día, elevada: 1a 3 mg/kg/día y masiva entre 15 y 30 mg/kg/día.

Otros protocolos plantean límites de dosis en adultos de 5 a 120 mg/día y de 0,14 a 2 mg/kg en niños.

Se recomienda comenzar con la dosis mínima y realizar incrementos graduales de esta según la respuesta clínica del paciente. Después se realizan reducciones (1 mg cada semana), hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (5 a 10 mg/día). Los horarios de administración que pueden ser: en dosis única matutina, fraccionada cada 6 u 8 h, o en días alternos.

La ciclosporina y el tacrolimo son fármacos que poseen estructuras químicas diferentes pero con mecanismo de acción y toxicidades semejantes. La ciclosporina es el agente más importante y de primera línea, en el tratamiento de trasplantes y de cuadros autoinmunitarios específicos. El tacrolimo, compuesto relativamente nuevo, es 100 veces más potente que la ciclosporina.

Mecanismo de acción. La ciclosporina y el tacrolimo poseen un efecto inhibidor altamente selectivo sobre los linfocitos T y suprimen la respuesta celular temprana a estímulos antígenos. Ambos compuestos inhiben la activación de linfocitos T, al ligarse a una proteína citosólica (ciclofilina para la ciclosporina y FKBD para el tacrolimo). El complejo fármaco-receptor se asocia de manera estable a la calcineurina e inhibe la actividad de fosfatasa de serina/treonina de la enzima, que es dependiente del calcio (actividad necesaria para la fosforilación de proteínas reguladoras, que después son transportadas al núcleo para servir como subunidades del complejo de factor de transcripción); por consiguiente, inhiben la activación de la expresión de linfocinas (IL-2, G M-CSF, G-CSF, TNF-α, INF-α y otras citocinas) y con esto la apoptosis y la degranulación linfocitaria. Además, inhiben la desfosforilación de la proteína activadora de octómero (OAP), que también sirve de factor de transcripción; la inducción y proliferación clonal de células T citotóxicas a partir de linfocitos T CD8 y reducen la función de las células T efectoras y auxiliadoras.

Ciclosporina

Propiedades químicas. La ciclosporina pertenece a la familia de polipéptidos cíclicos obtenidos del hongo Tolypocladium inflatum Gams. Es también conocida como ciclosporina A. Este medicamento difiere de otros antineoplásicos en que no es citotóxico para los linfocitos y no tiene actividad antimitótica. Además muestra un alto grado de selectividad sobre las células T, por lo que deja al resto del aparato inmune y a la médula ósea sin efectos tóxicos. Es lipófila e hidrófoba por tal motivo es necesario solubilizarla para su administración parenteral.

Farmacocinética. Se dispone de varios preparados para la administración oral de la ciclosporina como son: cápsulas de gelatina blanda y microemulsiones. Las cápsulas tienen una absorción oral lenta e incompleta y se recomienda su administración alejadas de las comidas pues estas últimas retrasan su absorción.

Las microemulsiones ingeribles tienen una bidisponibilidad mayor y la misma no está interferida por los alimentos. Esta diferencia faramacocinética es determinante en la elección del régimen individual de dosificación en pacientes ambulatorios. Las concentraciones plasmáticas máximas suelen detectarse de 1,3 a 4 h después de su administración oral.

Los preparados disponibles para la administración i.v. son soluciones que contienen una mezcla de etanol - aceite recino polioxietilado y con los cuales se alcanzan valores séricos superiores a los obtenidos con los preparados orales. La ciclosporina es metabolizada hepáticamente por el sistema 3 A del citocromo P450 que ocasiona inactivación de sus propiedades inmunosupresoras al formar alrededor de 30 metabolitos, en su mayoría inactivo. Pero alguno de estos son metabolitos activos que contribuyen a la inmunosupresión y a la toxicidad. Se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Otras características farmacocinéticas se muestran en la tabla 22.3.

Tabla 22.3. Farmacocinética de la ciclosporina

Parámetro	
Biodisponibilidad oral	30 %
Volumen de distribución	13 L/kg
Unión a proteínas plasmáticas	90 %
Tiempo de vida media	15-16 (intravenosa)
19-27 h (oral)	
Excreción: biliar*, heces fecales y orina	

* Fundamentalmente.

Efectos adversos. En su mayoría son dependientes de la dosis y responden a la reducción de esta (Tabla 22.4).

Interacciones. Compuestos como el fenobarbital, fenitoína, cotrimoxazol, rifampicina, carbamazepina, nafcilina, sulfadimidina e isoniacida, aceleran la eliminación renal de ciclosporina, como consecuencia de la inducción del sistema citocromo P450 en hígado. De esta forma, disminuyen las concentraciones séricas delmedicamento, con lo cual se produce disminución del efecto inmunosupresor.

Los cantidades séricas de ciclosporina pueden incrementarse, cuando es administrada concomitantemente con anfotericina B, ketoconazol, eritromicina, josamicina, doxiciclina, verapamilo, diltiazen, cimetidina, ranitidina, colchicina, anticonceptivos orales, metoclopramida y norfloxacina Todas estas sustancias disminuyen la depuración renal del fármaco.

Se ha informado un incremento de los efectos nefrotóxicos de la ciclosporina, al asociarse con aminoglucósidos, ciprofloxacina, anfotericin B y trimetropim; así como, disminución de la eficacia de las vacunas que contienen virus vivos atenuados.

La ciclosporina puede aumentar la toxicidad muscular (dolor y debilidad) de la lovastatina y reducir la depuración de prednisona.

Dosis altas de metilprednisolona aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina.

Usos terapéuticos. La ciclosporina por lo general se emplea sistemáticamente y asociada a otros inmunosupresores en trasplantes de médula ósea, corazón, hígado, pulmón, páncreas y renal. El grado de supervivencia del órgano después de 36 meses es de aproximadamente 80 %; es considerada de primera línea en individuos con anemia aplásica moderada e intensa, no aptos para recibir trasplante de médula ósea; en cuadros donde se sospecha fallas en la inmunorregulación como: síndrome ocular agudo de Behcet, uveítis intermedia o posterior, que amenaza la visión, de causa no infecciosa, con refractariedad o intolerancia al tratamiento. En el tratamiento de soriasis grave donde la terapia convencional es inadecuada o ineficaz, dermatitis atópica, artritis reumatoide refractaria a otros tratamientos, enfermedad de Crohn activa, encefalomielitis alérgica y síndrome nefrótico.

Otros usos. Cirrosis biliar primaria, piodermina gangrenosa rebelde, polimiositis, dermatomiositis y asma bronquial severa dependiente de corticoide.

Contraindicaciones y precauciones. Está contraindicada la administración de ciclosporina en pacientes con insuficiencia renal o hepática, hipersensibilidad al fármaco, convulsiones, síndrome de mala absorción, hipertensión e infecciones rebeldes a tratamiento y durante la lactancia. La experiencia en embarazadas es limitada pero los datos disponibles indican que el tratamiento no afecta adversamente la evolución y el resultado del embarazo.

Tabla 22.4. Efectos adversos de la ciclosporina

Frecuentes	Disfunción renal: aproximadamente en 25 % de los pacientes que la reciben, complicación que obliga a interrumpir su administración Otros: hipertricosis, hirsutismo, hiperplasia gingival, hipertensión (en particular en pacientes sometidos a trasplantes de corazón), así como sensación de ardor en las manos y los pies
Ocasionales	Gastrointestinales: hepatotoxicidad reversible, con ictericia e incremento de las enzimas hepáticas, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, esofagitis, estomatitis, glositis, gastroenteritis, disfagia y ulceraciones Alteraciones cutáneas: erupciones y acné Reacciones alérgicas: enrojecimiento facial, disnea, dolor torácico, hipotensión, taquicardia e incluso muerte Alteraciones hematológicas: anemia, leucopenia y trombocitopenia Alteraciones metabólicas y renales: hipercalcemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, incontinencia urinaria, hematuria y síndrome trombocitopénico en combinación con anemia microangiopática e insuficiencia renal (síndrome hemolítico urémico) Sistema nervioso central: cefalea, parestesia, convulsión, letargia y *tinnitus*
Raros	Incremento de la susceptibilidad a las infecciones, desarrollo de enfermedades malignas y alteraciones linfoproliferativas Mutagénesis y carcinogénesis Otras: rinitis, sinusitis, epistaxis, broncoespasmo, ginecomastia, dismenorrea o amenorrea reversible, edemas, pancreatitis, calambres musculares, debilidad muscular, miopatías, artralgias, trastornos visuales y dolor ocular

Se deben realizar chequeos periódicos de la función hepática, renal y de las concentraciones de lípidos plasmáticos porque puede producir un incremento de las cantidades de creatinina, lípidos plasmáticos, transaminasas hepáticas y bilirrubina).

No debe usarse en pacientes con hiperuricemia, cuando se administra junto con medicamentos que contengan potasio, alimentos ricos en potasio o diuréticos ahorradores de este porque se incrementa el riesgo de hiperpotasemia.

Preparados, dosis y vías de administración. La ciclosporina se presenta en forma de cápsulas blandas (25,50 y 100 mg), solución oral concentrada (frascos de 50mL que contienen 50 mg/mL y 100 mg/mL) y microemulsión ingerible (frasco de 50 mL que contienen 100 mg/mL).

Para la terapia inmunosupresora se recomienda comenzar con una dosis inicial oral de 1,25 a 18 mg/kg/día cada 12 h. En pacientes que van a ser sometidos a trasplantes el tratamiento debe iniciarse 4 o 24 h antes de este, con una dosis de 15 mg/kg/día y se continúa con la misma dosis por 1 o 2 semanas durante el posoperatorio. Después se realizan reducciones graduales cada semana hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 3-10 mg/kg/día cada 12 h.

La terapia i.v. debe comenzar con una dosis de 5 a 6 mg/kg/día, 33 % de la dosis oral, diluida y administrada de forma lenta en un lapso de 2 a 6 h. Los preparados parenterales se producen por lo general en forma de concentrados inyectables que contienen 50 mg/mL.

En pacientes con función renal normal, se debe reducir la dosis usual en 25 y 50 %, si la cantidad de creatinina sérica aumenta en 30 y más de 50 % respectivamente con respecto al valor basal.

Tacrolimo

Propiedades químicas. Es un antibiótico macrólido, extraído a partir de cepas de *Streptomyces tukubaensis*.

Farmacocinética. El tacrolimo tiene una absorción variable por v.o. y su biodisponibilidad es de 6 a 56 %. Por vía i.v. puede administrarse mediante goteo continuo o breve y se obtienen concentraciones séricas superiores a las alcanzadas con la administración oral y tópica del medicamento. Después de goteo i.v. breve tiene un t ½ de eliminación terminal de 11,7 h (± 3,9 h) en pacientes con trasplante hepático y de 21,2 (± 8,5 h) en voluntarios sanos. Se metaboliza hepáticamente y se excreta fundamentalmente por la orina, menos de 1 % de la dosis administrada sin modificación.

Efectos adversos. El efecto adverso más frecuente es la nefrotoxicidad reversible que ocurre cuando se emplean dosis elevadas del fármaco. Se observa aproximadamente en 52 y 40 % de los pacientes sometidos a trasplantes renales y hepáticos respectivamente y se caracteriza por un incremento de los valores de creatinina y disminución de la excreción urinaria. Por tanto, durante el tratamiento con tacrolimo se debe monitorear la función renal, ajustar la dosis en caso que sea necesario. Además no se recomienda el uso concomitante de tacrolimo con fármacos nefrotóxicos, en particular con la ciclosporina. Pueden presentarse también:

Trastornos gastrointestinales. Anorexia (34 %), náuseas, vómitos, dolor abdominal (29 a 59 %), diarrea (32 a 72 %), constipación (23 a 75 %), dispepsias (28 %), flatulencia, gastritis, estomatitis, enterocolitis, hemorragias gastrointestinales, abscesos intraabdominales, perforación de íleon y candidiasis oral y hepatotoxicidad.

Sistema nervioso central. Agitación, insomnio (32 a 64 %), confusión, depresión, cefalea, temblor, nerviosismo, ansiedad, alucinaciones, parestesia (17 a 40 %), amnesia, convulsión, labilidad emocional, encefalopatías, hipertonía, incoordinación, neuropatías, psicosis y somnolencia. Estos efectos aparecen cuando se emplean dosis elevadas de tacrolimo.

Órganos sensitivos. Alteraciones visuales, ambliopía, otitis media y *tinnitus*.

Alteraciones metabólicas o nutricionales. Hiperglucemia (22 a 47 %), hiperpotasemia (13 a 45 %), hipomagnesemia, hipofosfatemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, acidosis, incremento de cantidades de fosfatasa alcalina y de las transaminasas hepáticas, así como disminución de los valores séricos de bicarbonato e hipervolemia.

Alteraciones hemolinfopoyéticas. Anemia (5 a 47 %), discrasias sanguíneas, trombocitopenia, equimosis, tromboflebitis, púrpura trombocitopénica idiopática, leucocitosis, leucopenia y policitemia.

Efectos renales. Albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, hidronefrosis, fallo renal, necrosis tubular renal nocturna, piuria, oliguria, incontinencia urinaria y vaginitis.

Alteraciones cutáneas. Acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, dermatitis fúngica, herpes simple, hirsutismo, decoloración de la piel y ulceraciones cutáneas.

Respiratorias. Asma, bronquitis, neumotórax, edema pulmonar, faringitis, neumonía, rinitis y sinusitis.

Otros de menor frecuencia de aparición. Alteraciones cardiovasculares, hipotensión postural, hipotensión, hipertensión, taquicardia, palpitación, angina, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca, anormalidades del ECG, flebitis, trombosis y vasodilatación.

Musculoesqueléticas. Artralgias, calambres musculares, espasmos, mialgias y osteoporosis.

Los efectos adversos encontrados con la vía tópica incluyen: prurito, eritema, edema, excoriación y liquenificación.

Interacciones farmacológicas. Pueden agruparse en las sustancias que aumentan o disminuyen las concentraciones séricas del tacrolimo y como consecuencia incrementan o disminuyen su eficacia terapéutica (Tabla 22.5).

Usos terapéuticos. En el trasplante de órganos, en particular de hígado, también de riñón y corazón. En el tratamiento tópico de la dermatitis atópica moderada o severa en pacientes con resistencia o intolerancia a la terapia convencional.

Contraindicaciones y precauciones. El tacrolimo está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad al fármaco. Se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción renal, infarto agudo del miocardio, durante la lactancia porque es excretado por la leche materna y durante el embarazo, ya que está asociado con hipercaliemia neonatal y disfunción renal.

No se recomienda la asociación de tacrolimo con: bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, ni con otros fármacos inmunosupresores (ver Interacciones).

Presentación, vías de administración y dosis. El tacrolimo destinado para uso oral se presenta en forma de cápsulas (0,5; 1 y 5 mg).

Los preparados parenterales se comercializan en forma de ámpulas que contienen (5 mg/mL). La dosis i.v. en niños es de 50 a 100 g/kg/día y de 25 a 50 g/kg/día para adultos las que deben ser administradas mediante goteo continuo o intermitente c/2 o 4 h.

Está en venta comercial cremas para la administración tópica (0,03 y 0,1 % para adultos) y (0,03 % para niños). El tratamiento tópico se realiza con 3 aplicaciones diarias en el área afectada.

Citotóxicos

La inmunosupresión puede lograrse con el uso de agentes citotóxicos utilizados como antineoplásicos. Estos fármacos actúan mediante un mecanismo similar al de otros inmunosupresores al impedir la expansión clonal de linfocitos T y B. Además no son selectivamente tóxicos para los linfocitos competentes, pero potencialmente pueden destruir cualquier célula que tenga capacidad para replicarse. Los de uso más común en la práctica clínica son: la azatioprina, el micofenolato de mofetilo y la ciclofosfamida.

Azatioprina

Química. Los estudios con azatioprina fueron iniciados por Hitchings y colaboradores. La azatioprina es un antimetabolito purínico y es el profármaco de la 6-mercaptopurina. Las características farmacocinéticas, contraindicaciones y precauciones se describen en el capítulo de fármacos antineoplásicos.

Mecanismo de acción. Es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP) que rápidamente es desdoblada a 6-MP y a una fracción de metilnitroimidazol. La 6-MP cruza la membrana celular y es convertida intracelularmente en un número de tioanálogos de las purinas, entre los que se encuentra el ácido tioinosínico, que es el principal nucleótido activo, responsable de las acciones de la azatioprina.

Tabla 22.5. Interacciones farmacológicas del tacrolimo

Fármacos que incrementan las concentraciones plasmáticas séricas de tacrolimo	Fármacos que disminuyen las concentraciones de tacrolimo
Bloqueadores de los canales de calcio: nifedipina, verapamilo y nicardipina Antifúngicos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol y ketoconazol Macrólidos: eritromicina y claritromicina Ortropramidas procinéticas antieméticas: cizapride y metoclopramida Otros: bromocriptina, cimetidina, ciclosporina y metilprednisolona	Anticonvulsivantes: carbamacepina, fenobarbital y fenitoína. Antibióticos: rifampicina

Se han propuesto varias teorías que tratan de explicar las acciones farmacológicas de la azatioprina, como son inhibición de varias vías en la biosíntesis de los ácidos nucleicos, por lo que previenen la proliferación celular y la amplificación de la respuesta inmune mediada por células y anticuerpos. Producen daño en el ADN secundario a la incorporación de tioanálogos de las purinas y bloqueo de los grupos sulfidrilos por alquilación.

Los efectos terapéuticos se evidencian después de varias semanas o meses de iniciado el tratamiento. No se ha esclarecido la razón de la superioridad inmunosupresora de la azatioprina en relación con la 6-mercaptopurina.

Interacciones. Deben tomarse precauciones al utilizar simultáneamente azatioprina con otros compuestos (Fig. 22.2).

Usos terapéuticos. La azatioprina es uno de los principales agentes utilizados en la prevención del rechazo de órganos trasplantados, fundamentalmente de riñón, corazón e hígado. Generalmente se emplea en combinación con ciclosporina, prednisona o ambos y en muchos centros se reserva para pacientes que no mejoran con los fármacos mencionados.

También se recomienda en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide grave y refractaria. La azatioprina, al igual que clorambucilo y la ciclofosfamida, inducen una mejoría espectacular en pacientes con artritis y, a semejanza de las sales oro pueden alterar la evolución de la enfermedad. Se ha empleado en los pacientes con lupus eritematoso, si su estado inmunológico no mejora o si ocurren reacciones graves al uso de esteroides. Se recomienda en la hepatitis crónica activa autoinmune, pénfigo vulgar, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática refractaria crónica, miastenia gravis, poliartritis nudosa (incrementan la supervivencia de los pacientes), y en los casos de dermatomiosistis polimiositis que no responden con esteroides o que presentan complicaciones debido a las dosis elevadas de estos.

Por bloquear tanto la respuesta inmune humoral como la celular, se ha utilizado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia granulocítica crónica.

Efectos adversos. Los principales efectos adversos observados con el empleo de la azatioprina son los mielotóxicos y los gastrointestinales. El riesgo de infecciones secundarias y de neoplasias también es significativo. La frecuencia y severidad de las reacciones adversas dependen de la duración del tratamiento y la enfermedad de base.

La toxicidad medular es reversible, dosis dependiente y se caracteriza por leucopenia y trombocitopenia. Este efecto adverso se inicia a los 5 o 6 días de iniciado el tratamiento y se revierte a los 7 días de suspendido. Los gastrointestinales incluyen: náuseas, vómito y diarrea.

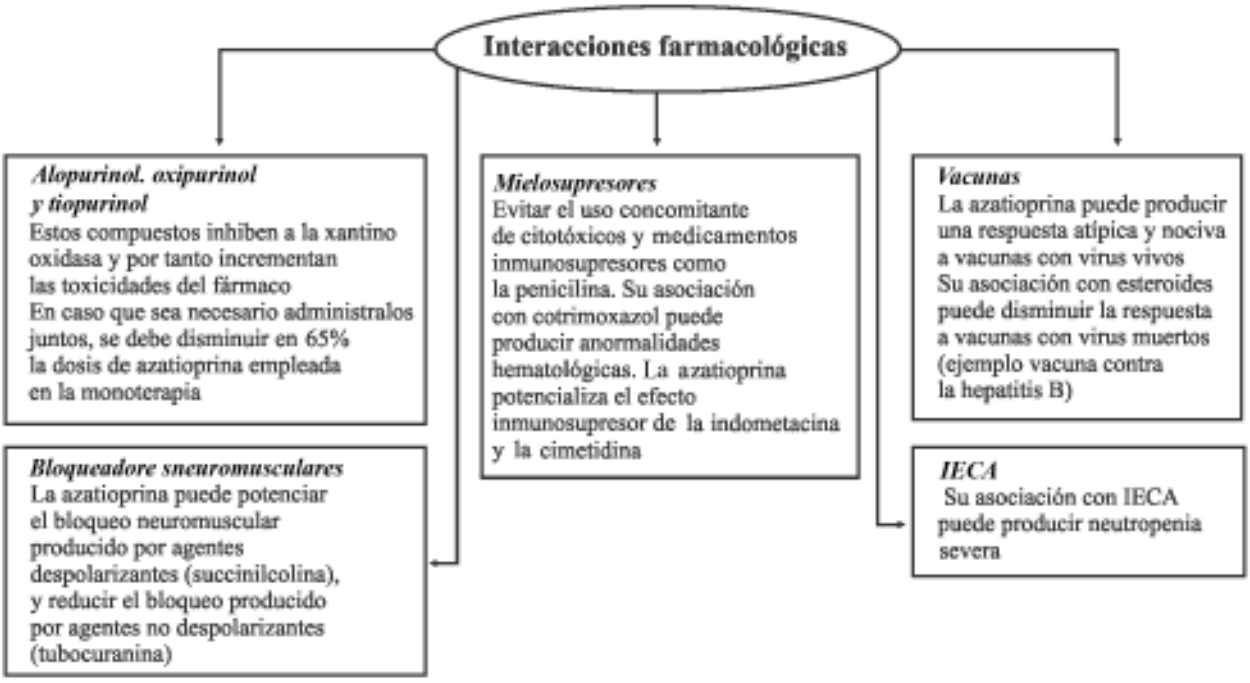


Fig. 22.2. Interacciones farmacológicas de la azatioprina.

No frecuentes. Pueden presentarse mialgias, artralgias, alopecia, *rash* cutáneo, balance nitrogenado negativo, disfunción renal, hipotensión y complicaciones graves como colitis, diverticulitis, pancreatitis, perforación intestinal y neumonitis reversible.

En raras ocasiones, se ha informado anemia megaloblástica, hepatotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones clínicas muy variadas que incluyen mareo, fiebre y exantema. Tiene propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

Presentación, vías de administración y dosis. La azatioprina se fabrica en forma de tabletas orales de (25; 50 y 100 mg). Los preparados parenterales se presentan en forma de ámpulas que contienen (5 mg/mL) y bulbos (100 mg/20 mL), los que se disuelven en agua estéril para inyección, solución salina estéril o dextrosa, ya sea para su administración i.m. o en infusiones i.v.

En los adultos la dosis inmunosupresora habitual es de 1 a 5 mg/kg/día y la de sostén es de 1 a 2,5 mg/kg/día. En niños la dosis inmunosupresora recomendada es de 1 a 3 mg/kg/día y la de sostén es de 1 a 2 mg/kg/día. Los pacientes de edad avanzada requieren dosis inferiores de 1 mg/kg/día.

Micofenolato de mofetilo

Propiedades químicas. Es el éster 2-morfolinoetilo del ácido micofenólico.

Mecanismo de acción. Su metabolito activo, el ácido micofenólico, produce inhibición selectiva del sistema inmunitario (linfocitos T y B), porque es un potente inhibidor reversible de la deshidrogenasa monosfosfato de inositol, enzima que interviene en la síntesis de novo de purina. Además suprime la proliferación de células T, la formación de anticuerpos por las células B y el reclutamiento linfocitario porque inhibe la glucosilación de glucoproteínas que interviene en la adherencia a las células endoteliares.

Farmacocinética. Se absorbe rápidamente por v.o. e inmediatamente es hidrolizado a ácido micofenólico. Por esta vía tiene una biodisponibilidad de 94 %, con un volumen de distribución de 4 (1,2) L/kg Es metabolizado e inactivado hepáticamente mediante la enzima glucuroniltransferasa. Se excreta fundamentalmente por el riñón menos de 1 % en forma activa y más de 90 % en la forma conjugada de glucurónido del ácido micofenólico. Se elimina 6 % por las heces fecales. El 95 a 97 % del ácido micofenólico se une a la albúmina plasmática.

Interacciones farmacológicas. Las interacciones que con mayor frecuencia se han reportado, incluyen a los compuestos que disminuyen la respuesta terapéutica del micofenolato como son antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y aluminio porque disminuyen su absorción y colestiramina debido a que reduce la circulación enterohepática y acorta su $t_{½}$.

Otras interacciones. El ganciclovir y aciclovir compiten con la secreción tubular del mofetilmicofenolato. En un estudio de dosis única realizado, no se observó ninguna interacción farmacocinética importante entre micofenolato de mofetilo y la asociación con noretisterona o etinilestradiol aunque no se descartó la posibilidad de que el tratamiento prolongado pudiera reducir la eficacia terapéutica de los anticonceptivos orales.

Efectos adversos. El perfil toxicológico del micofenolato de mofetilo es difícil de establecer, debido a la presencia de enfermedades subyacentes y el uso concomitante de otros compuestos. Las principales reacciones adversas consisten en diarrea, vómito, leucopenia y sepsis como infecciones por TB y micobacterias atípicas, endocarditis y meningitis.

En ocasiones se han reportado manifestaciones generales como: cefalea, astenia, dolor torácico y lumbar; hemolinfopoyéticas: anemia, leucopenia, trombocitopenia y leucocitosis.

Urogenitales. Infección urinaria, necrosis tubular renal y hematuria.

Cardiovasculares. Hipertensión arterial.

Metabólica y nutricionales. Hiperpotasemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia e hipofosfatemia.

Digestivas. Estreñimiento, dispepsias y moniliasis bucal.

Respiratorias. Disnea, bronquitis, neumonía y tos frecuente.

Piel y anexos. Herpes simple y acné.

Sistema nervioso central. Mareo, insomnio y temblor.

Usos terapéuticos. Se emplea en la profilaxis del rechazo de órganos y en el tratamiento de rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplantes (trasplantes entre individuos alogénicos o miembros de una misma especie) renales, cardíacos y hepáticos. Se está investigando su utilidad en otros aloinjertos y otras situaciones clínicas.

Precauciones y contraindicaciones. No se debe administrar durante el embarazo (categoría C) y solo se utilizará si los beneficios esperados son mayores que el riesgo potencial para el feto. No se conoce si el fármaco atraviesa la leche materna, no obstante, su administración está contraindicada durante la lactancia. Está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad al principio activo y enfermedades digestivas.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica no deben recibir dosis superiores a 2 g.

Los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo deben ser sometidos a exámenes hematológicos periódicos durante el primer año de tratamiento.

Presentación, vías de administración y dosis. El mofetilmicofenolato para ser administrado por v.o. se vende en cápsulas de 250 mg, tabletas de 500 mg y suspensión que contiene 200 mg/mL. También se fabrica como preparado inyectable que contiene (500 mg/20 mL) para su administración i.v.

El intervalo de dosis inicial establecido en adultos es de 1 a 1,5 g c/12 h y en ancianos es 1 g c/12 h.

No se ha establecido su eficacia y seguridad en niños sometidos a trasplantes cardíacos y hepáticos. En los casos de transplantes renales se ha recomendado dosis de 600 mg/m^2, con una dosis máxima de 1 g.

Los pacientes con disfunción renal crónica grave, más allá del período inmediato al trasplante, no deben recibir dosis superiores a 2 g.

En pacientes con neutropenia (conteo absoluto de eosinófilo menor que 1,3 x 103/mL), debe interrumpirse o suspenderse su administración.

Otros citotóxicos inmunosupresores

Se incluye ciclofosfamida, metotrexato, clorambucilo, vincristina, vinblastina, dactinomicina y cisplatino (ver Antineoplásicos).

La ciclofosfamida se utiliza para controlar el rechazo de órganos luego de trasplantes y en enfermedades no neoplásicas asociadas con alteraciones inmunológicas como la granulomatosis de Wegener. Además, en: la artritis reumatoide, síndrome nefrótico en los niños, LES, púrpura trombocitopénica idiopática, mucosis fungoide y en pacientes con miastenia gravis que no responden o tienen recaídas, sí se discontinúa el tratamiento con esteroides. Está indicada en el tratamiento del linfoma de Burkitt y de leucemias linfoblásticas de la infancia, como terapia adyuvante luego de la cirugía del carcinoma de mama, la leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia mielogénica y monocítica aguda, los carcinomas de pulmón, cuello uterino, endometrio, ovario, testículo y próstata, el osteosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma y otras neoplasias.

El metotrexato es muy efectivo en el tratamiento de la soriasis refractaria a otras medidas y es considerado un agente de segunda línea en el tratamiento de la artritis reumatoide. Además, se ha empleado en la dermatomisitis polimiositis y el lupus eritematoso sistémico.

En pacientes con anemia hemolítica autoinmune que no responden adecuadamente al tratamiento con corticoesteroides y esplenectomía, son resistentes o intolerantes a los corticoesteroides o no son candidatos quirúrgicos adecuados, se han utilizados inmunosupresores como la 6-mercaptopurina, la azatioprina, la tioguanina, la ciclofosfamida y el clorambucilo. Este último además, se ha utilizado en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso.

La vincristina, se emplea en la púrpura trombocitopénica autoinmune con trombocitopenia persistente.

Teniendo en cuenta los objetivos de este capítulo, solo se describen algunos aspectos farmacológicos de estos compuestos (Tabla 22.6).

Tabla 22.6. Otros citotóxicos inmunosupresores

Nombre genérico	Clase	Tipo	Dosis
Clorambucilo	Agentes alquilantes	Mostaza nitrogenada	Dosis inicial: 0,1-0,2 mg/kg/día, durante 2-8 semanas; Dosis mantenimiento: 2 mg/día (vía oral e intravenosa)
Ciclofosfamida	Agentes alquilantes	Mostaza nitrogenada	Dosis de inducción oral en adultos: 1-5 mg/kg/día y por vía intravenosa: 40-50 mg/kg cada 12 h y durante 2 o 5 días Dosis de inducción en niños: 2-8 mg/kg/día o 60-250 mg/m^2/día Dosis de mantenimiento oral en adultos: 1-5 mg/kg/día y de 10 - 15 mg/kg/día (350-550 mg/m^2) para la administración intravenosa Dosis de mantenimiento en niños: 2-5 mg/kg/día o 50 - 150 mg/m^2
Vincristina	Productos naturales	Alcaloides de la vinca	Dosis adultos: 1,4 mg/m^2, semanal (intravenosa) Dosis niños: 1,5-2 mg/m^2, dosis única (intravenosa); niños con peso menor de 10 kg: 0,05 mg/kg, semanal Insuficiencia hepática: 0,5-1 mg/m^2
Vinblastina	Productos naturales	Alcaloides de la vinca	Dosis inicial adultos 3,7 mg/m2/día, por 5 días, c/3 semanas; Dosis máxima semanal: 18,5 mg/m^2 (intravenosa) Dosis inicial niños 2,5 mg/m^2/día, por 5 días, c/3 semanas; Dosis máxima semanal: 12,5 mg/m^2 (intravenosa)

Tabla 22.6. Continuación.

Nombre genérico	Clase	Tipo	Dosis
Dactinomicina	Productos naturales	Antibióticos	Dosis niños: 15 g/kg/día, durante 5 días o 2,5 mg/ m^2, en dosis fraccionada (intravenosa) Dosis adultos: 500 g/día, durante 5 días, c/ 3-4 semanas Dosis máxima: 15 g/kg o 400-600 mg/m2, durante 5 días
Cisplatino	Agentes diversos	Complejo coordinación del ciplastino	Dosis adultos: 15 - 20 mg/m^2/día x 5 días o 50-100 mg/m^2, dosis única c/ 4 semanas (intravenosa). Dosis niños: similar a adultos
Metotrexato	Antimeta-bolitos	Análogo del ácido fólico	Las dosis son muy variables, puede ser administrado por vía oral, intramuscular e intravenosa, intratecal, intraarticular, intraarterial e intraventricular Psoriasis: 2,5 mg durante 5 días (oral) o 10-25 mg semanales (intravenosa) Leucemia linfoblástica aguda en niños: 15-30 mg//m^2,1-2 veces por semana (i.m.) o 175-525 mg/m^2 durante 2 días, cada mes Tratamiento y profilaxis de leucemias, linfomas y carcinosis meníngeas: 12-15 mg c/4-7 días, intratecal con leucovorina (fonilato de calcio), cada semana, hasta LCR normal Coriocarcinoma y otros tumores trofoblásticos: 0,25-mg/kg c/48 h, durante 4-7 días con leucovorina Linfoma no Hodgkin, L. Burkitt, tumores de mama, cabeza, cuello, ovario y vegiga: 250 mg/ m^2 - 7,5 g/m^2 c/6-72 h con leucovorina

Anticuerpos específicos

Los anticuerpos específicos "reactivos", aprobados para utilizar como inmunosupresores en seres humanos, se administran como monoterapia o asociados a otros compuestos (citotóxicos o esteroides), en el tratamiento de cuadros clínicos autoinmunitarios. Dentro de este grupo de medicamentos se pueden encontrar: la globulina antitimocítica o antilinfocítica, anticuerpo monoclonal muromonab-CD3 y la inmunoglobulina anti Rho (D).

La inmunoglobulina anti Rho (D), consiste en una solución de inmunoglobulina G humana que contiene un título elevado de anticuerpos contra el antígeno Rho (D) de los eritrocitos y se emplea específicamente, en gestantes Rh negativas para evitar la sensibilización al antígeno Rho (D), que en la nueva exposición, puede causar eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica del neonato, o en mujeres Rh negativo que por equivocación hayan recibido transfusiones sanguíneas con factor Rh positivo.

De los anticuerpos específicos, restantes, el anticuerpo monoclonal murmonab-CD3, tiene una respuesta más constante y predecible que con la globulina antitimocítica. Ambos fármacos tienen indicaciones clínicas similares.

Anticuerpo monoclonal muromonab-CD3

Propiedades químicas. Es un anticuerpo de origen murino, dirigido contra el complejo CD3 de los linfocitos humanos, con reactividad consistente contra las células T humanas pero desprovistos de esta contra otros tipos celulares.

Mecanismos de acción. Bloquea la generación y función de las células T citotóxicas responsables de la inflamación y destrucción posterior del tejido que ocurre durante el período de rechazo. Se liga a la glicoproteína CD3 ubicada en la membrana de las células T y bloquea todas las funciones conocidas de estas moléculas, las que están relacionadas con la estructura de reconocimiento antigénico de las células T. Además producen efectos directos sobre los linfocitos T e inhibe su participación en la respuesta inmune.

Farmacodinamia y farmacocinética. Al administrarlo por vía i.v., se produce una disminución rápida del número de células T circulantes (CD3, CD4 y CD8), pocos minutos después. A los 2-4 días posteriores a su administración se incrementa el número de CD4 y CD8, sin que se detecten cantidades de CD3 y el complejo de reconocimiento antigénico. Las concentraciones pretratamiento de CD3 se alcanzan a la semana de suspendido el tratamiento y pueden incrementarse durante la segunda semana. Los datos farmacocinéticos disponibles no son concluyentes, pero se ha informado que existe una correlación directamente proporcional entre los valores plasmáticos del fármaco y la disminución del número de células T positivas de CD3, lo que ocurre en término de minutos de su administración. Las concentraciones plasmáticas máximas de muromonab-CD3 se alcanzan a los 3 o 14 días de iniciado el tratamiento. Su excreción es fundamentalmente urinaria.

Interacciones. Las más significativas se muestran en la tabla 22.7.

Tabla 22.7. Interacciones medicamentosas del muromonab CD3

Fármaco	Interacción medicamentosa	Efecto adverso
Muromonab CD3	Indometacina	Encefalopatías y otras alteraciones del sistema nervioso central
	Corticoesteroides	Psicosis e infecciones
	Azatioprina	Malignidad e infecciones
	Ciclosporina	Convulsiones y todas las anteriores

Efectos adversos. El principal efecto adverso es el denominado "fenómeno de la primera dosis" o síndrome de liberación de citocinas. Comienza aproximadamente a los 30 o 60 min y puede durar varias horas; comprende manifestaciones clínicas muy variadas, que van desde un cuadro clínico similar a un resfriado hasta una reacción tipo choque anafiláctico. Esta reacción, poco frecuente, se minimiza con la administración previa de esteroides. Frecuentemente pueden ocurrir diversas reacciones de hipersensibilidad como: fiebre, escalofrío, temblor, disnea, dolor torácico y trastornos gastrointestinales como: náuseas, vómito y diarrea.

En ocasiones, se han reportado efectos neurotóxicos caracterizados por convulsión, encefalopatías, edema cerebral, cefalalgias y meningitis asépticas. Así como cáncer de piel y suprainfección por gérmenes oportunistas.

Otras reacciones adversas. Cardiovasculares. Paro cardíaco, hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, insuficiencia cardíaca y arritmias.

Respiratorias. Paro respiratorio, edema pulmonar, broncoespasmo y neumonía.

Dermatológicas. Erupciones cutáneas, urticaria, prurito y síndrome de Stevens-Johnson.

Hematopoyéticas. Pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, linfoadenopatías, trombosis arterial y venosa.

Muscoloesqueléticas. Artralgia, mialgia y rigidez.

Renales. Oliguria, insuficiencia y falla renal reversible.

Usos terapéuticos. Se indica para el tratamiento de la reacción del rechazo agudo de riñón, hígado y corazón trasplantado, como monoterapia o combinado con globulina antitimocítica o citotóxicos. Además, para eliminar células T de médulas óseas de donantes antes de trasplantar.

Precauciones y contraindicaciones. No se debe emplear en pacientes con reacciones de hipersensibilidad, sobrecarga hídrica, insuficiencia cardíaca descompensada, edemas, historia previa o predisposición a las convulsiones, temperatura mayor que 37,8^{0}C, en pacientes que presenten varicela u otras infecciones virales, historia de procesos trombóticos, enfermedades vasculares subyacentes, durante el embarazo o lactancia materna.

Se deben realizar estudios hematológicos, radiológicos, de la función renal y hepática.

Presentación, vías de administración y dosis. El muromonab CD3 se expende como ámpulas que contienen 5 mg/mL para ser administrado en forma de bolos vía i.v. durante 10 o 14 días. Se contraindica su empleo mediante infusiones continuas o asociado a otros medicamentos.

Por lo común en adultos y en los niños mayores de 30 kg de peso se administra en una dosis diaria de 5 mg/día y en los niños menores de 30 kg de peso 2,5 mg/día.

Otros inmunosupresores

Dentro de los inmunosupresores se encuentran:

1. Infliximab: agente inmunosupresor, selectivo útil en el tratamiento de la artritis reumatoide activa, cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, es inadecuada. Se ha empleado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave y fistulizante, en pacientes que no han respondido al uso de corticosteroide y/o un inmunosupresor.
2. Metoxaleno: es un compuesto antisoriático, pigmentador cutáneo e inmunosupresor, con usos clínicos muy limitados. Es la forma cristalina pura del principio activo contenido en el fruto de la planta *Ammi majus* Linneo. Se ha empleado en el tratamiento de la fase aguda del linfoma de células T cutáneo, resistente a las medidas corrientes, en la psoriasis, vitiligo, hipocromías, eccemas y micosis fungoide.

Inmunodeficiencias y agentes inmunoestimulantes

La inmunodeficiencia incluye un desorden congénito o adquirido de la inmunidad humoral, inmunidad mediada por células, la fagocitosis y el complemento; sistemas que ayudan al individuo en la defensa contra el asalto constante de virus, bacterias, hongos, protozoarios y otros agentes, capaces producir infección y enfermedad.

En el año 1952, O. Bruton, describió la primera forma de inmunodeficiencia congénita en un niño de 8 años de edad. Esta forma, que entró a la literatura con el nombre de agammaglobulinemia de Bruton. Se caracteriza por la incapacidad de elaborar inmunoglobulinas, y como resultado, los niños sufren de infecciones bacterianas, una de las causas de mortalidad precoz en estos enfermos. Solo el uso de antibióticos aseguró la capacidad vital de estos niños y permitió el descubrimiento y el estudio de otros tipos de inmunodeficiencias a partir de los años 50.

En Cuba existe una tendencia a considerar los defectos de la inmunidad como entidades raras, sin embargo, estos trastornos se presentan con mayor frecuencia en la práctica clínica. Por tal razón, el médico general básico tiene la tarea de trabajar arduamente en el diagnóstico precoz y la terapéutica adecuada de cada paciente.

Clasificación

Los estados de inmunodeficiencia se han clasificado en primarias y secundarias (Tabla 22.8) y estas a la vez pueden ser por: déficit celular, humoral, del sistema fagocitario, del sistema de complemento o mixtas.

Patogenia y atención del paciente inmunodeficiente

Son de causa muy diversa. Las inmunodeficiencias primarias se manifiestan durante el primer año de vida y pueden producirse por alteraciones en sitios específicos del cromosoma. En la mayoría de los casos son rasgos recesivos, y otros son de carácter autosómico. Por el contrario, las inmunodeficiencias secundarias casi siempre se presentan en la adultez.

Los síntomas clínicos y el tratamiento de los pacientes con estos trastornos, están relacionados con el grado de inmunodeficiencia y él o los sistemas que son fundamentalmente deficientes.

De forma general, las inmunodeficiencias que afectan el sistema de complemento, las células fagocitarias y la síntesis de anticuerpos, conllevan a una predisposición a las infecciones por bacterias piógenas. En contraste, las relacionadas con alteraciones en la función de las células T, predisponen a las infecciones oportunistas por virus, hongos y bacterias encapsuladas. Es por esto que en ocasiones el tipo de infección que ocurre puede ser orientadora, sobre el tipo de déficit presente, y es lo que justifica el empleo de agentes antimicrobianos específicos en estos pacientes.

La inmunidad puede ser secundariamente afectada por estados de malnutrición, infecciones (bacterias, hongos y protozoarios), agentes como los rayos X, inmunosupresores y los desórdenes linfoproliferativos de células B como la leucemia, el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström y otros.

Además del empleo de antimicrobianos, la farmacoterapia de las enfermedades por inmunodeficiencias incluye el uso de compuestos inmunoestimulantes o la terapia de restitución, las que serán aplicadas en dependencia del tipo de defecto.

Terapia de restitución

La aplicación de una terapia de reemplazo en dependencia del tipo de defecto ha dado poco éxito, en la tabla 22.9 se muestran algunos aspectos generales del tratamiento de estos pacientes así como diversas terapias de restitución empleadas.

Tabla 22.8. Clasificación de los trastornos por inmunodeficiencias

Primarias o congenitas	Secundarias o adquiridas
Deficiencia selectiva de Ig A	Malnutrición
Inmunodeficiencia variable común	Inmunosupresores
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Radiación
Inmunodeficiencia con cantidades de globulina	Neoplasias
sérica normal o hiperinmunoglobulinemia	Infección

Tomado de: Tierney LM. McPhee SJ, Papadakis MA. Lange. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 40 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Tabla 22.9. Terapia de reemplazo de los estados de inmunodeficiencias

Tipo de trastorno	Aspectos generales del tratamiento	Terapia de reemplazo
Enfermedades por defectos de las células B	Antibióticoterapia	Preparados parenterales de inmunoglobulinas que se administran para suministrar los anticuerpos ausentes
Deficiencias de células T	Antibióticoterapia Trasplante de timo y de médula ósea, en pacientes con síndrome de Di George o de Nezelof respectivamente	Desoxicitidina en pacientes con deficiencias de la enzima fosforilasa de nucleósido de purina
Deficiencias combinadas	Tratamiento antimicrobiano enérgico Trasplante de médula ósea en la mayoría de los casos Aplicación local de ketoconazol, miconazol o itraconazol, combinados con factor de transferencia, en los casos de candidiasis mucocutánea crónica	Enzimas con eritrocitos normales aglomerados o adenosinodesaminasa modificada con polietilenglicol (ADA+ PED), por vía subcutánea y una vez por semana en pacientes con déficit de dicha enzima Gammaglobulinas en individuos con ataxia-telangiectasia Plasma fresco e inmunoglobulinas intravenosa se en pacientes con síndrome de Wiskott-Adrich
Deficiencias del sistema fagocitario	Antibióticoterapia: vitamina C para mejorar la función leucocitaria de individuos con síndrome de Chediak Higashi-Béquez	Factores estimulantes de colonias, interleucinas y gammaglobulinas, en las neutropenias asociadas a inmunodeficiencias tanto congénitas como adquiridas
Deficiencias del sistema de complemento	No se dispone en la actualidad de ningún tratamiento específico y este está encaminado a corregir las complicaciones graves	Inmunización de los pacientes y de sus familiares con vacunas frente a neumococo, meningococo o *H. influezae* Plasma fresco durante las crisis en adultos con angioedema hereditario Agente antifibrinolítico (EAC) combinado con danazol en la profilaxis a largo plazo de la cirugía C1 INH purificado durante los episodios agudos y para la profilaxis a largo plazo
Inmunodeficiencias secundarias	El tratamiento de la enfermedad de base es el pilar fundamental. Hasta la fecha, no existe un tratamiento que haya logrado la cura radical de la enfermedad	Interferón, factores estimulantes de colonias e interleucinas en sujetos con SIDA

En Cuba, se ha empleado el factor de transferencia o gammaglobulina, en el tratamiento de las inmunodeficiencias celulares o humorales respectivamente. Estos fármacos se han empleado como monoterapia o asociados a levamisol, a pesar de no contar con ensayos clínicos suficientes que justifiquen el empleo de este último en tales situaciones. En otros países se prefieren utilizar fármacos más novedosos como el glicofosfopeptical.

En este capítulo se describen los agentes inmunoestimulantes más utilizados en los estados deficitarios: citocinas, inmunoglobulinas, levamisol y el factor de transferencia.

Fármacos inmunoestimulantes inespecíficos

Son agentes naturales y sintéticos, administrados con el propósito de lograr estimulación general del sistema inmunitario, sin intentar dirigir la actividad de las células estimuladas hacia un antígeno determinado. Pueden ser de 3 tipos:

1. Requieren de un sistema inmunológico funcional (BCG y *C. parvum*).
2. Tienen sus máximos efectos sobre un sistema inmunológico deprimido o suprimido (levamisol y timosina).
3. Los que actúan tanto sobre sistemas normales como inmunosuprimidos (isoprinosina).

Clasificación:

1. Coadyuvantes naturales:
   a) Bacilo de Calmette-Guérin (BCG).
   b) Corynebacterium parvum.
2. Inmunoglobulina:
   a) Gammaglobulina.
3. Agentes sintéticos:
   a) Levamisol.
   b) Isoprinosina.
4. Citocinas:
   a) Interferones:
      - Interferón α recombinante humano.
   b) Interleucina:
      - IL- 2.
   c) Factor estimulante de colonias:
      - GM-CSF (granulocitos y macrófagos).
      - G-CSF (granulocitos).
5. Otros:
      - Otras IL recombinantes como la IL-1, análogos del lípido A, fármacos timométicos y como la timomodulina y la timostimulina, agentes inductores del IFN como la tilorona y polinucleótidos sintéticos como: el poli A· U· poli I· C.

Fármacos inmunoestimulantes específicos

Incluyen agentes con actividad inmunoestimulante selectiva, por ejemplo el factor de transferencia y el glicofosfopeptical.

Este capítulo se refiere a los inmunoestimulantes de mayor uso en la práctica clínica.

Inmunoglobulina

Propiedades químicas. Se prepara a partir del plasma humano obtenido de varios donadores. Contiene todas las subclases de inmunoglobulinas. Algunos preparados contienen Ig G exclusivamente, en otros está en mayor proporción. Posee títulos de anticuerpos demostrables contra patógenos bacterianos, micóticos y virales comunes. Los anticuerpos disponibles en esta fracción son suministrados pasivamente al receptor inmunodeficiente.

Mecanismo de acción. Presenta el rango completo de funciones de las moléculas de Ig G. Su acción terapéutica se manifiesta en la sustitución de anticuerpos y la inmunomodulación (Fig. 22.3).

Farmacocinética. Tienen buena absorción y biodisponibilidad parenteral por lo cual pueden ser administrados por vía i.m., s.c. o i.v. Poseen un $t_{½}$ de eliminación de aproximadamente 3 semanas.

Interacciones. Los anticuerpos contenidos en los preparados comerciales de inmunoglobulinas, pueden interferir con la respuesta inmune a la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubeola. Se recomienda que las mismas sean administradas al menos 14 días antes o 3 meses después de la administración de inmunoglobulinas. Resulta prudente destacar la no interferencia de esta última con otras vacunas como DPT y poliovirus oral.

Efectos adversos. Son poco frecuentes, aparecen generalmente al inicio del tratamiento y pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. Se manifiestan por fiebre, cefalea, dolor en el sitio de inyección i.m. y *rash* cutáneo.

Menos frecuentes. Alteraciones digestivas, náuseas y vómitos.

Cardiovasculares. Taquicardia, bradicardia, vértigo, hipotensión y sudación.

Reacciones alérgicas. Urticaria, disnea, anafilaxia e incluso choque.

Contacto o exposición con el virus de la hepatitis o del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), ya que es un agente aislado de plasma humano de varios donadores.

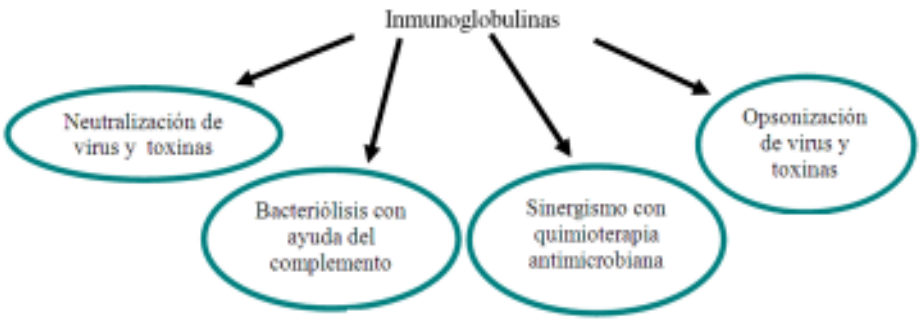


Fig. 22.3. Mecanismo de acción de las inmunoglobulinas.

Usos terapéuticos. Un uso importante de la inmunoglobulina comprende, el tratamiento de los estados de inmunodeficiencias primarias de anticuerpos como la agammaglobulinemia infantil ligada al sexo, hipogammaglobulinemia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich y ataxia-telangiectasia. También se utiliza en el tratamiento de inmunodeficiencias secundarias: leucemia linfocítica crónica, mieloma de células plasmáticas, trasplante de médula ósea y riñón. Puede emplearse como complemento a la antibioticoterapia en infecciones bacterianas y virales severas como: septicemias, tétanos, citomegalovirus, sarampión, hepatitis y enfermedad de Kawasaki. En enfermedades autoinmunes como la púrpura trombocitopénica idiopática, el lupus eritematoso sistémico, la artritis juvenil y la miastenia gravis. Pueden usarse en sujetos con síndrome de Guillain-Barré, en estos casos como inmunosupresor, efecto que se obtiene cuando se utilizan dosis elevadas de inmunoglobulinas (más de 400 mg).

Contraindicaciones y precauciones. Debido a que la gammaglobulina contiene primordialmente Ig G y escasa cantidad de Ig M e Ig A, los pacientes con deficiencia selectiva de Ig A no deben ser tratados con esta, ya que son capaces de formar cantidades anormales de este anticuerpo y de las otras clases de inmunoglobulinas, al reconocer la Ig A inyectada como extraña. Su administración también se contraindica en individuos con trombocitopenia severa u otros trastornos de la coagulación, donde la inyección i.m. está desaconsejada, y en los que han experimentado reacciones de hipersensibilidad.

Presentación, vías de administración y dosis. En Cuba se cuenta con preparados de producción nacional de gammaglobulina humana para uso i.m. y s.c. que se expenden como bulbos de (1,5 y 2 mL) a 10 y 16 %. Por lo general, se administra a dosis iniciales de 0,2 a 0,6 mL/kg repartidas en 2 o 3 subdosis mensuales. El tratamiento puede durar de 3 a 6 meses.

Los preparados para uso i.v. de inmunoglobulina G intacta se presentan en forma de bulbos (10, 20, 50, 60, 100 y 120 mL) que contienen (5 g/mL) y se administran una vez por semana o mensualmente, en intervalos de 50 a 400 mg/kg/día durante 5 días. La velocidad de infusión debe ser de l mL/min.

Citocinas

Propiedades químicas. Son proteínas producidas por leucocitos y monocitos que modulan funciones precisas del sistema inmunitario y también la hematopoyesis. Actúan de manera secuencial y unen sus actividades para promover los mecanismos de defensas locales y sistémicas del huésped que incluyen macrófagos, linfocitos y otros tipos celulares. Se obtienen mediante técnicas de ADN recombinante, de estas las más efectivas en la inmunoestimulación son: el IFN α, la IL-2 y los factores estimulantes de colonias.

La IL-2 es un compuesto con elevado potencial tóxico y que posee actividad antitumoral más constante en melanoma maligno y carcinoma renal. Se ha empleado como monoterapia o en asociación con agentes más efectivos en el tratamiento de pacientes con síndrome de inmunodeficiencias o con respuestas inmunitarias aberrantes. Además en la leucemia mielogénica aguda, linfomas, otras neoplasias y en los trasplantes de médula ósea.

Los factores estimulantes del crecimiento, en particular el estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, posee efectos más proteiniformes que los del estimulante de colonia de granulocitos, y se indica en el tratamiento y profilaxis de la leucopenia asociada a terapéuticas mielosupresivas, en el tratamiento de pacientes con leucopenia asociada a insuficiencia de médula ósea y en la profilaxis de las complicaciones infecciosas de la neutropenia.

El estimulante de colonias de granulocitos se emplea como coadyuvante en el tratamiento de la neutropenia inducida por citotóxicos y en pacientes con enfermedades neoplásicas de origen no mieloide. Se ha utilizado en pacientes neutropénicos con SIDA, sometidos a tratamiento mielosupresor seguido de trasplantes de médula ósea. Además, en pacientes con neutropenia grave congénita, cíclica o idiopática, con antecedentes de infecciones graves o recurrentes.

Interferones

Los IFN endógenos pertenecen a la familia de citoquinas. Son un grupo de proteínas naturales liberadas por algunas células (leucocitos, fibroblastos y linfocitos), en respuesta a infecciones bacterianas, virales y otros estímulos. Se han identificado varios subtipos que difieren en su origen celular, estructura polipeptídica y aplicaciones clínicas. Los de tipos I (alfa, beta y omega) comparten el mismo receptor celular y tienen similitud estructural. El tipo II (gamma) difiere en estructura y receptor. Son péptidos con acciones antivirales inespecíficas (ver capítulo de medicamentos antivirales), antiproliferativas e inmunoreguladoras.

El IFN exógeno se obtiene mediante técnica de ADN recombinante a partir de cepas de *Echerichia coli* portadoras de plásmidos que codifican este IFN. El alfa posee una actividad inmunomoduladora significativa. Solo se describen los detalles relacionados con su acción inmunosupresora, otros aspectos farmacológicos de interés se describen en el capítulo de medicamentos antivirales.

Mecanismo de acción. El IFN se une a receptores específicos localizados en las superficies celulares y regula la expresión de un grupo de genes responsables de IFN, cuyo resultado final es la inducción de la síntesis de proteínas intracelulares, que median sus efectos antineoplásicos, antivirales e inmunomoduladores.

Acciones inmunomoduladoras. Las propiedades inmunomoduladoras del IFN incluyen acciones sobre varios elementos del sistema inmune como son: inducción de las actividades líticas de las células natural killer o asesinas. Mejora las funciones cooperadoras en macrófagos o disminuye las supresoras, ya que incrementa el número de macrófagos y la fagocitosis macrofágica, la producción de enzimas por macrófagos y producen activación de los macrófagos desde el punto de vista metabólico. Además incrementan la producción de anticuerpos por los linfocitos B y las respuestas humorales T dependientes, así como la actividad de las células T citotóxicas. Ejerce efectos directos sobre los linfocitos T y origina expansiones de los subgrupos de células T efectoras y cooperadoras, así como regula la expresión de antígenos HLA en las superficies de las membranas celulares.

Farmacocinética. Tienen una absorción variable en dependencia del tipo de IFN y la vía utilizada, es metabolizada hepáticamente y su excreción es fundamentalmente urinaria. Otras características farmacocinéticas se describen en la tabla 22.10.

Toxicidades. Generalmente son tratables, transitorios y están relacionadas con la dosis, duración del tratamiento y el estado inmunológico del paciente. En todos los esquemas posológicos examinados, los pa-

Tabla 22.10. Propiedades farmacológicas del interferón

Absorción	El α_{2a}: absorción (intramuscular, subcutánea e intravenosa) Concentraciones plasmáticas máximas = 3,8 h (intramuscular) y 7,3 h (subcutánea) Volumen de distribución = 0,2-0,75 L/kg Tiempo de vida media = 6,1 h α_{2b}: absorción (intramuscular, subcutánea, intravenosa e intralesional.). Se detectan valores a los 30 min después de su administración. Por vía intramuscular y subcutánea, las concentraciones séricas máximas se alcanzan a las 3-12 h y su eliminación ocurre a las 2-3 h El gamma tiene absorción variable El beta se absorbe por vía intramuscular o subcutánea. y alcanza valores plasmáticos bajos
Metabolismo	Hepático por el sistema citocromo P 450
Eliminación	Renal mediante procesos de filtración glomerular y reabsorción tubular. Una menor fracción se elimina por la bilis (α_{2a})

Tabla 22.11. Efectos adversos del interferón

Tipo de efecto adverso	Mayor frecuencia de aparición	Menor frecuencia de aparición
Trastornos hematológicos	Leucopenia, neutropenia y trombocitopenia	Anemia perniciosa
Trastornos gastrointestinales	Anorexia, náuseas, vómito y diarrea	Sequedad bucal, estomatitis y disfunción hepática
Manifestaciones respiratorias	Faringitis, laringitis, epistaxis, rinorrea, neumonías y dolor torácico	Disnea
Sistema nervioso central	Cefalea, confusión, agitación, insomnio y fatiga	Depresión, convulsión, desorientación, parestesias astenia, somnolencia y vértigo
Alteraciones cardiovasculares	Arritmias, palpitación e hipotensión	Cardiomiopatías e irregularidades cardíacas
Alteraciones osteomioarticulares		Artralgias y mialgias
Alteraciones sexuales		Disfunción sexual, amenorrea, oligomenorrea, menorragia, leucorrea y dismenorrea
Otros	Reacciones locales en sitio de inyección, alopecia, *rash* cutáneo y síntomas de la influenza caracterizado por fiebre, escalofrío y malestar general, que aparece con dosis superiores a 2 millones de U	Manifestaciones de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico o vasculitis), insuficiencia renal, tiroiditis y sudación

cientes ancianos al parecer presentan efectos secundarios más notables (Tabla 22.11).

Usos terapéuticos. Está indicado como tratamiento único o adyuvante en el mieloma múltiple, leucemia de células pilosas, melanoma maligno, leucemia mieloide crónica, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células renales, algunos linfomas de Hodgkin de bajo grado de malignidad y varias infecciones virales (hepatitis B y C).

Recientemente el fármaco se incorporó en un esquema de combinación con diversos citotóxicos y compuestos hormonales. En la actualidad, se estudia su uso combinado con 5-flouracilo en la terapéutica del cáncer colorrectal metastásico y con ácido cis-retinoico para tratar cánceres renales y cervicales. Aunque continúa incrementándose la lista de indicaciones clínicas del IFN α, este no tiene el tipo de efectos anticancerosos de amplio espectro que se pensó inicialmente.

Preparados, vías de administración y dosis. Los IFN α_{2a} y α_{2b} se indican en intervalos de dosis variables que oscilan desde 1 hasta 36 x 106 U/día. Generalmente se administran diariamente o 3 veces por semana ya sea por vía s.c. o i.m. La dosis requeridas de ambos compuestos dependen de la enfermedad de base que presenta el paciente y la respuesta clínica al tratamiento, este último puede extenderse desde 6 meses hasta 1 año de duración.

En Cuba se cuenta con preparados parenterales de producción nacional que se presentan como bulbos con polvo liofilizado que contienen 1, 3, 5 o 10 x 106 U de IFN α_{2b}. En otros países se comercializan como

Tabla 22.12 Preparados y dosis de interferón α_{2b} recombinante (producción nacional)

Bulbos con polvo liofilizado para inyección que contiene 1, 3, 5 o 10 x 106 U de interferón alfa 2 b		
Dosis en niños	**Veces/semana**	**Total de semanas**
U/kg peso		
100 000	3	4
75 000	3	4
50 000	3	4
50	2	12
50 000	1	28
Dosis adultos	**Veces/semana**	**Total de semanas**
Millones de U		
6	5	4
6	3	4
3	3	4
3	2	12
3	1	28

Tabla 22.13. Preparados y vía de administración del interferón α_{2a} (roferón A)

Presentación	**Concentración final después de la reconstitución**	**Interferón α_{2b} (mg)**	**Vía de administración**
Solución inyectable simple para uso intramuscular y subcutáneo			
Bulbo 3 x 10 6 U	3 x 10 6 U/mL	11,1	Intramuscular y subcutánea
Bulbo 6 x 10 6 U	6 x 10 6 U/mL	22,2	Intramuscular y subcutánea
Bulbo 9 x 10 6 U	9 x 10 6 U/0,9 mL	33,3	Intramuscular y subcutánea
Bulbo 36 x 10 6 U	36 x 10 6 U/mL	133,3	Intramuscular y subcutánea
Jeringuillas precargadas para administración subcutánea			
Bulbo 3 x 10 6 U	3 x 10 6 U/0,5 mL	11,1	Subcutánea
Bulbo 6 x 10 6 U	6 x 10 6 U/0,5 mL	22,2	Subcutánea
Bulbo 9 x 10 6 U	9 x 10 6 U/0,5 mL	33,3	Subcutánea
Solución inyectable en multidosis para uso intramuscular y subcutáneo			
Bulbo 9 x 10 6 U	9 x 10 6 U/0,9 mL	33,3	Intramuscular y subcutánea
Bulbo 18 x 10 6 U	18x 10 6 U/3 mL	66,7	Intramuscular y subcutánea

Tabla 22.14. Preparados y vías de administración de interferón alfa 2b (intrón A)

Presentación	Concentración final después de la reconstitución	interferón alfa 2b (mg)	Vía de administración
Polvo para inyección			
Bulbo 3 x 10 6 U	3 x 10 6 U/mL	0,012	Intramuscular, subcutánea e intravenosa
Bulbo 5 x 10 6 U	5 x 10 6 U/mL	0,019	Intramuscular, subcutánea e intravenosa
Bulbo 10 x 10 6 U	5 x 10 6 U/2mL	0,038	Intramuscular, subcutánea e intravenosa
Bulbo 18 x 10 6 U	18 x 10 6 U/mL	0,069	Intramuscular, subcutánea e intravenosa
Bulbo 25 x 10 6 U	5 x 10 6 U/5mL	0,096	Intramuscular, subcutánea e intravenosa
Bulbo 50 x 10 6 U	50 x 10 6 U/mL	0,192	Intramuscular, subcutánea e intravenosa
Solución para inyección			
Bulbo 3 x 10 6 U	3 x 10 6 U/0,5 mL	0,012	Intramuscular y subcutánea
Bulbo 10 x 10 6 U	10 x 10 6 U/1,0 mL	0,038	Intramuscular y subcutánea
Bulbo 18 x 10 6 U multidose	3 x 10 6 U/0,5 mL	0,088	Intramuscular y subcutánea
Bulbo 25 x 10 6 U multidose	5 x 10 6 U/0,5 mL	0,123	Intramuscular y subcutánea
Solución en multidosis para inyección			
Bulbo 18 x 10 6 U	22,5 x 10 6 U/1,5 mL	0,087	Subcutánea
Bulbo 30 x 10 6 U	37,5 x 10 6 U/1,5 mL	0,144	Subcutánea
Bulbo 60 x 10 6 U	75 x 10 6 U/1,5 mL	0,288	Subcutánea

solución inyectable simple para uso i.m. y s.c., jeringuillas precargadas para administración subcutánea y solución inyectable en multidosis para uso i.m. y s.c. (Tablas 22.12-22.14).

Coadyuvantes naturales

Otros inmunoestimulantes inespecíficos incluyen el BCG, residuo extraído de metanol y el *Corynebacterium parvum*.

Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

Propiedades químicas, Es una cepa viable atenuada de *Mycobacterium bovis*. Este bacilo y su componente activo, el dipéptido muramilo, comprenden productos que producen un efecto inmunoestimulante.

Mecanismo de acción. Se han propuesto varios modos de acción: ejerce su efecto activador primario en el linfocito T y citocinas relacionadas; estimula las células citotóxicas naturales destructoras de células malignas; incrementa el número y la actividad de macrófagos; produce inducción del IFN endógeno y estimula la respuesta inmune mediada por anticuerpos, al incrementar la producción de inmunoglobulinas.

Interacciones farmacológicas. Los agentes inmunosupresores pueden disminuir la respuesta a la vacuna BCG y potencializan la replicación del virus en el organismo. Se estima que la vacuna no debe ser administrada hasta los 3 o 12 meses después de discontinuada la terapia inmunosupresora.

Los agentes antituberculosos como la isoniazida, rifampicina y estreptomicina, inhiben la multiplicación del BCG y por lo tanto la vacuna no es efectiva.

Efectos adversos. Con frecuencia, puede producir reacciones locales que varían de intensidad y duración en dependencia del grado de penetración, y la respuesta individual del paciente. Estas incluyen pápulas en el sitio de inyección intradérmica, nódulos rojos cuyas dimensiones se incrementan por 1 o 2 semanas más. Absceso de pequeño tamaño y ulceraciones que muchas veces sanan espontáneamente, pero dejan como secuela una cicatriz. No se recomienda el uso de soluciones antisépticas debido a la dermatitis o reacciones inflamatorias que producen y acompañan la ulceración.

Además, reacciones queloides, lupoides, histiocitoma, urticaria transitoria, eritema nudoso o multiforme y nódulos linfáticos.

Se han reportado escalofríos, fiebre, malestar general, en ocasiones laringitis, osteomielitis fundamentalmente en neonatos y linfoadenopatías axilares con regresión espontánea.

En raras ocasiones, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, choque y enfermedad por complejos inmunitarios. En niños pequeños con inmunodeficiencias o sometidos a tratamiento inmunosupresor, se han observado infecciones diseminadas.

La administración intravesical de la droga puede producir cistitis, hematuria persistente por más de 48 h que responde al uso de isoniazida, neumonitis, hepatitis, tuberculosis miliar y síndrome similar al gripal.

Usos terapéuticos. Generalmente se utiliza como terapia adyuvante y/o consolidante de la cirugía, radioterapia o quimioterapia, en pacientes con carcinoma metastático, generalizado o localizado. En otros casos se ha empleado como alternativa terapéutica en pacienta con carcinoma *in situ*.

Ha demostrado ser eficaz, con criterios controversiales al respecto, en el melanoma maligno donde es administrada directamente en la lesión o por escarificación. También en la leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogénica aguda y crónica y en linfomas, donde pueden prolongar la supervivencia y reducir las recurrencias.

Se ha probado en otras formas de cáncer (mama, colon, cabeza y cuello). Además, en pacientes con carcinoma metastático de vejiga, como coadyuvante de la cirugía, quimioterapia (mitomicina, doxurrobicina y tiotepa) o citocinas (IFN alfa), así como, terapia alternativa en pacientes que no responden a la instilación intravesical de valrrubicina. La vacuna confiere inmunidad a la infección por micobacterias, por lo que se utiliza en la profilaxis de la tuberculosis y la lepra. En Cuba se utiliza de manera generalizada en la profilaxis de la tuberculosis, en otros lugares se reserva para casos seleccionados, donde otras medidas de control no son efectivas o no pueden ser aplicadas.

Contraindicaciones y precauciones. La vacuna está contraindicada en individuos con reacciones de hipersensibilidad, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia celular congénita, sarcoidosis, leucemias, linfomas, inmunodeficiencias secundarias a tratamientos con agentes inmunosupresores (corticoesteroides, antineoplásicos y radioterapia), en los casos sintomáticos de infección por VIH y durante el embarazo.

Los niños con reacciones queloides y lupoides en el sitio de inyección no deben ser revacunados, tampoco debe ser administrado en los que presenten historia familiar de inmunodeficiencias, niños prematuros o que sean tuberculinosensibles. Se debe tener precaución en individuos con alteraciones de la piel.

Preparados, vías de administración y dosis. Se dispone de tres preparados de este bacilo: vivo liofilizado, vivo no liofilizado y muerto liofilizado para ser administrado por v.o., i.m., i.v., intradérmica, intravesical, intrapleural y por escarificación.

Agentes sintéticos

Levamisol

Historia y química. Se introdujo en la práctica veterinaria en 1966 como agente nematocida y posteriormente se usó en infestaciones humanas. Es la forma levógira del tetramisol. Compuesto que ha logrado una gran aceptación en Cuba por sus propiedades inmunoestimulantes. Sin embargo, hasta la fecha, solo se cuenta con ensayos clínicos muy limitados que corroboren su eficacia terapéutica en esta indicación. Se espera que estudios futuros con levamisol, aumenten los conocimientos sobre la capacidad inmunoestimulante de esta sustancia.

Acciones inmunosupresoras. Se han propuesto varios mecanismos que tratan de explicar los efectos inmunoestimulantes de levamisol. Ensayos clínicos han relevado, que el levamisol favorece a la reintegración de la respuesta inmune mediada por células, sobre todo cuando está deprimida, activando las funciones de los linfocitos T, macrófagos, monocitos y granulocitos. Estimula la producción de ácidos nucleicos, proteínas y linfocinas por parte de los linfocitos, en los cuales también parece activar los receptores de membrana. Además, estimula los procesos de proliferación y maduración de elementos celulares inmunocompetentes, mediante un efecto modulador sobre los nucleótidos cíclicos y estimula los mecanismos de fagocitosis y la liberación del factor de transferencia.

Farmacocinética. El levamisol tiene una buena absorción y biodisponibilidad oral e intravenosa, por lo que puede ser administrado por ambas vías con esta última las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 1,5 a 2 h después de su absorción. Se distribuye ampliamente por el organismo, es metabolizado hepáticamente y 70 % de la dosis se excreta de forma modificada por la orina, menos de 5 % se excreta sin cambios. Por las heces fecales se elimina menos de 5 % de la dosis total. Posee un $t_{½}$ de eliminación de 3 a 4 h.

Efectos adversos. Involucran la esfera gastrointestinal, SNC, hematológicos y otros.

Trastornos gastrointestinales. Anorexia, náuseas, vómito, diarrea, sabor metálico dolores abdominales difuso tipo cólico y estomatitis.

Neurológicos: Cefalea, mareo, insomnio, somnolencia, agitación, depresión, ansiedad, nerviosismo, ataxia y parestesia.

Hematológicos. Anemia, leucopenia, discrasias sanguíneas, agranulocitosis (rara). Estos efectos indeseables son reversibles, restableciéndose los valores a la normalidad después de las 72 h de haber suspendido el medicamento.

Otros. Fiebre, erupciones cutáneas pruriginosas, alopecia, úlceras bucales, dermatitis alérgica, artralgias, alteraciones visuales, hepatotoxicidad e ictericia.

Usos terapéuticos. Se ha utilizado solo o en asociación con quimioterapia, ya sea simultánea o de manera secuencial, en el tratamiento del cáncer mamario, gastrointestinal, pulmonar y en melanomas malignos. Algunos estudios han señalado que el tratamiento con levamisol aumenta la supervivencia en pacientes con neoplasias avanzadas y resistentes a las terapias tradicionales. Además, se ha empleado en la prevención o tratamiento de la inmunodepresión secundaria a cirugía, radioterapia y farmacoterapia; como coadyuvante o consolidante de la remisión obtenida. Otros ensayos han mostrado la existencia de una mejoría clínica en pacientes con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, y en otras que evolucionan con inmunosupresión donde se incluyen el herpes simple labial, genital y corneano, infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores, aftas orales, micosis superficiales e infecciones estafilocócicas crónicas. Tiene propiedades antihelmínticas.

Contraindicaciones y precauciones. El levamisol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento, hematopatías, embarazo (categoría C), insuficiencia hepática y renal. Durante el tratamiento a largo plazo se deben realizar controles hematológicos, ya que puede producirse leucopenia en cualquier momento del tratamiento.

Presentación, vías de administración y dosis. Como un programa posible de dosificación, se ha sugerido administrar de 1,5 a 3 mg/kg/día por v.o. sin sobrepasar los 150 mg diarios. Las frecuencias e intervalos variables de administración son variables se ha recomendado que estos pueden ser: durante 3 días consecutivos y cada 2 semanas; 2 días consecutivos cada semana o en dosis única. La administración diaria del compuesto puede ser inmunosupresora por lo que se recomiendan las dosis intermitentes.

Los preparados orales de levamisol se presentan en forma de tabletas (30, 50 y 150 mg); gotas que se venden en frascos de 15 cc que contienen (30 mg/mL) y en soluciones orales que se venden como frascos de 15 mL que contienen (25 mg/5mL).

Inmunoestimulantes específicos

Factor de transferencia

Propiedades químicas. Es un extracto dializable de leucocitos, obtenido de leucocitos humanos previa-

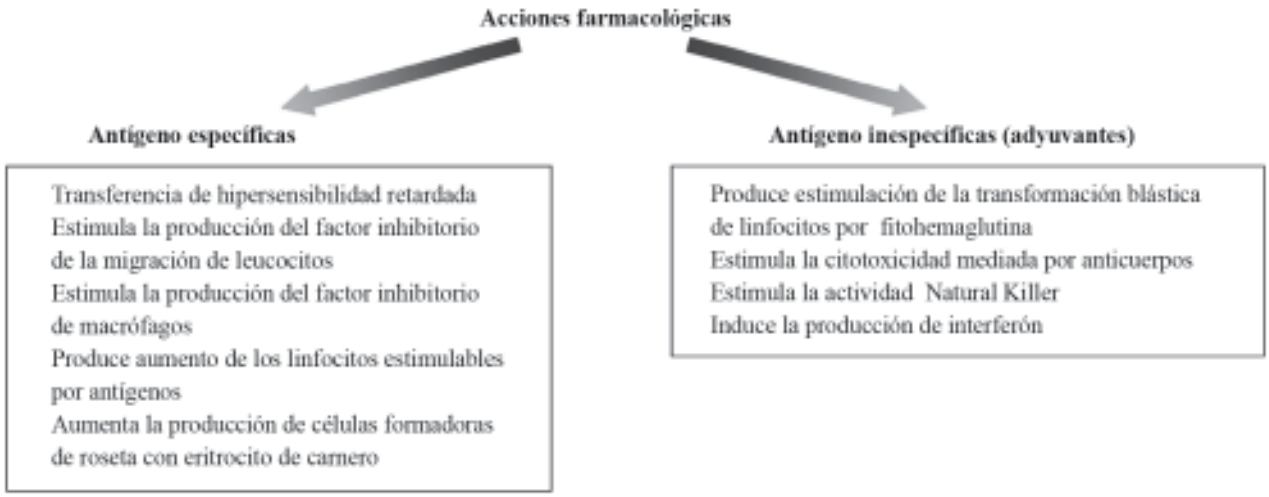


Fig. 22.4. Acciones farmacológicas del factor de transferencia.

mente usados para la producción de IFN y que confiere una inmunidad mediada por células de un donante a un aceptor.

Acciones farmacológicas. En los extractos dializables de leucocitos se han descrito acciones sobre el sistema inmune antígeno específicas y no específicas (Fig. 22.4).

Efectos adversos. Es un fármaco bien tolerado, solo se ha reportado un ligero eritema en el sitio de inyección (2 % de los casos).

Usos terapéuticos. Se recomienda en individuos con inmunodeficiencia celular concurrente con amigdalitis, infecciones respiratorias altas y bajas y sepsis graves en unidades de cuidados intensivos. Se ha empleado en otros estados de inmunodeficiencias primarias, secundarias de la inmunidad celular o humoral, como la ataxia-telangiectasia, enfermedad de Behcet, infecciones urinarias, queratomicosis, tuberculosis pulmonar, infecciones por virus herpes simple y herpes zoster.

Contraindicaciones y precauciones. Está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a uno de los componentes de la preparación. No se ha establecido su empleo seguro durante el embarazo o la lactancia.

El preparado de producción nacional de factor de transferencia se presenta en forma de liofilizados de 1 U que contiene (dializado obtenido de 5 x 108 leucocitos), para ser administrado por vía i.m. o s.c. La dosis recomendada 1 U y de 1 a 2 U/m^2, en adultos y niños respectivamente. Las cuales pueden administrarse en dosis única, semanal, 2 o 3 veces por semana o quincenal. El tratamiento debe durar de 1 o 2 semanas en procesos agudos y varios meses en los casos crónicos.

Bibliografía

Azatioprina. Disponible en drug info URL: http:// promini.medscape.com/drugb/drug use dose.asp?drugCode=2 % 2D7825& DrugName=IMURAN+INJECCION&Drug Type=1.

Bennett, J.C. (2000): "Disease of the immune system". En Goldman. Cecil Textbook of Medice. W.B. Saunders, México, 21 ed., pp. 1423-1429. Disponible en MD Consult LLC http:/ /www.mdconsult.com Bookmark URL: /das/book/view/882/ I672.fig/top. Ciclosporina. Disponible en drug info URL: http:/ /promini.medscape.com/dugdb/drug uses dosage asp? Drug Code=1%2D4524&/DrugName=SAN.DIMMUNE+ INTRAVEN% 2E&Drug Type=1.

Cisplatino. Disponible en drug info URL: http:// promini.medscape.com/drugdb/drug- uses-dosage.asp?Drug Code=A%2D3902&DrugName=CIPLASTIN+INTRAVEN% 2E&DrugType=1.

Cotran, RS, V. Kumar y T. Collins (2000): "Trastornos de la inmunidad". En Robbins. Patología estructural y funcional. Editorial Mac Graw Hill, New York, pp. 201-273.

Danazol. Disponible en drug info URL: http:// promini.medscape.com/drugdb/drug_uses_dosage.asp? DrugCode=1%2D2833&DrugName=DANAZOL+ ORAL&DrugType=1.

Diasio, R.B. y A.F. Lo Buglio (1996): "Inmunomoduladores: fármacos inmunosupresores e inmunoestimulantes". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 9na. ed., pp. 1369-1387. DrugName=ERGAMISOL+ORAL&DrugType=1.

Ergamisol. Disponible en drug info URL: http://promini.medscape. com/drugdb/drug_uses_dosage. asp?DrugCode=1%2D5811&

Gammaglobulina antitimocítica. Disponible en drug info URL: http://promini.medscape. com/drugdb/drug-uses- dosage.asp? DrugCode=A%"D14404&DrugName= ATGAM+

Glicofosfopeptical. Disponible en URL: http://www.vademecum. medicom.es.

Habner, B.A., C.J. Allegra, G.A. Curt y P. Calabres (1996): "Fármacos antineoplásicos". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 9na. ed., pp. 1309-1367.

Hayden FG. Fármacos antimicrobianos: fármacos antivirales: En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México DF. 9na. ed., pp. 1265-1299.

Interleucina-2. Disponible en drug info URL: http:// promini.medscape.com/drugdb/drug _uses_dosage.asp? DrugCode=A%2D6402&DrugName=PROLEUKIN+ INTRAVEN%2E &DrugType=1.INTRAVEN% 2E&Drug Type=1.

Linares, B.A, E.B. García y L.M. García (2001): "Actualización en antimicrobianos". (en prensa).

Neupogen. Disponible en drug info URL: http:// promini.medscape.com/drugdb/drug_uses_dosage.asp? DrugCode=2 %2D6070&DrugName= NEUPOGEN+ INJECTION&DrugType=1BCG. Disponible en drug info URL: http://promini.medscape.com/drugdb/drug_uses_dosage. asp?DrugCode=Q% 2D4219&DrugName= BCG+VACCINE+ INTRAVESIC&DrugType=1.

Prednisona. Disponible en drug info URL: http:// promini.medscape.com/drugdb/search-results-drug.asp? search-text=prednisona.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Anti-inflammatory and immunosppressant drugs. Pharmacology. Churchill Levingstone, Edinburgh, 4ta. ed., pp. 229-247.

_____ (1999): Antiviral drugs. Pharmacology. Churchill Levingstone, Edinburgh, 4ta. ed., pp. 708-719.

_____ (1999): Cancer Chemotherapy. Pharmacology. Churchill Levingstone, Edinburgh, 4ta. ed., pp.. 663-684.

Rosestein, E. (1999): Diccionario de especialidades farmacéuticas. 27ª. ed. Bogotá: Editorial PLM.

_____ (1996): Diccionario de especialidades farmacéuticas. Editorial PLM. México, 42 ed.

Shearer, W.T, y T.A. Fleisher (1998): "The immune system. An overview". En Middleton, E., E.F. Ellis, J.W. Yanyinger, C.E. Reed, N.F. Adkindon y W.W. Busse (1998): Allergy. Mosby. 5ta. ed., pp.1-84. Disponible en URL: MosbyE.http://home.mdconsult.com/das/book/12955167/view/826.

Sherer, J. Y D. Nissen (2001): Mosby Gen Rex, 11 ed. St Lois: Mosby. Disponible en URL: http://www.home.mdconsult.com/das/drug/view/12706223.

Stites, D.P., J.D. Stobo, H.H. Fundenberg y J.V. Wells (1987): Inmunología básica y clínica. Editorial Científico Técnica, La Habana, 5ta. ed.

Tacrolimus. Disponible en drug info URL: http://promini.medscape.asp?DrugCode=A%2D8974& DrugName=TACROLIMUS+ ANHYDROUS+INTRAVEN%2E&DrugType=1.

Tierney, L.M., S.J. McPhee y M.A. Papadakis (2001): Lange. Current medical diagnosis & treatment. Editorial Mc Graw-Hill, New York, 40 ed.

Vinblastina. Disponible en drug info URL: http://promini.medscape. com/drugdb/drug_ uses_dosage.asp? DrugCode=A%2D3912&DrugName= VINBLASTINE+SULFATE+ INTRAVEN% 2E&DrugType=1.

PARTE
8

Fármacos que actúan sobre los principales agentes biológicos que afectan al hombre

Capítulo 23

Antibacterianos

María de los A. Peña Machado

Introducción

Las enfermedades infecciosas y su tratamiento constituyen un importante problema de salud. Sin negar la importancia que tienen las medidas preventivas, en específico la inmunización que permite el control de algunas, pero no cubre todos los posibles agentes causales.

Además existen medidas complementarias tan o más importantes que la utilización de los medicamentos, como la reposición de líquidos y electrólitos en la infecciones gastroentéricas, pero en general las enfermedades infecciosas de origen bacteriano conllevan el uso de fármacos antimicrobianos. Los objetivos fundamentales de la utilización de estos medicamentos consisten en modificar la historia natural de la enfermedad, limitar o reducir su progresión o extensión y evitar sus complicaciones o secuelas además de aliviar los síntomas.

También es cierto que con raras excepciones las infecciones son tratables y a menudo curables, en la mayoría de los casos el diagnóstico temprano y el inicio rápido de la terapéutica puede salvar la vida del paciente, pero en ocasiones se van dando progresivamente procesos fisiopatológicos que puede agravarse y convertirse en una respuesta inflamatoria generalizada (SRIG).

La sepsis tiene diferentes momentos evolutivos y mientras más evidentes se hacen las manifestaciones clínicas de la enfermedad infecciosa, más avanzado estará el proceso séptico y con menos posibilidades de reversión (Fig. 23.1).

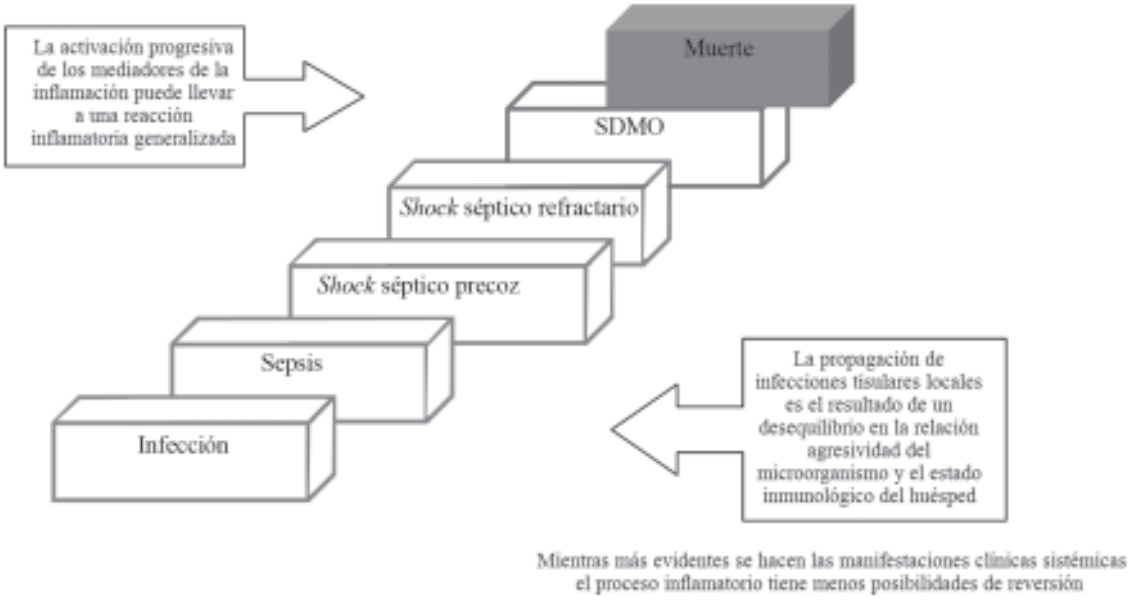


Fig. 23.1. Evolución del proceso séptico.

Se calcula que 34 % de los fallecimientos del mundo son a causa de las enfermedades infecciosas, dentro de las cuales las respiratorias agudas, la tuberculosis y las diarreicas ocupan los 3 primeros lugares. Aunque la literatura científica que describe la etiología, patogenia, características clínicas y la terapéutica de estas enfermedades es abundante, se considera conveniente destacar algunas particularidades de estos trastornos.

La incidencia y prevalencia de las enfermedades infecciosas dependen de muchos factores, como sería muy extenso abordarlas todas, se seleccionaron las infecciones respiratorias (IRA), ya que la morbimortalidad causada por estas afecciones son indicadores que se mantienen elevados de forma estable en casi todos los países.

En las tablas 23.1 y 23.2 se reflejan los agentes causales más frecuentes y las posibles opciones terapéuticas, cuando las enfermedades respiratorias son de origen bacteriano. En las IRA altas, la sinusitis y la otitis son agentes etiológocos además de los virus diversos microorganismos. El estreptococo del grupo A es el agente etiológico que produce faringitis con mayor frecuencia (entre 15 y 30 %) que también es responsable de las secuelas no supurativas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis.

En las IRA bajas los principales microoganismos responsables en las bronquitis agudas son los virus, mientras que en las neumonías la frecuencia de los agentes causales varían según la edad, comorbilidad y tratamientos antibióticos anteriores, si se adquirió en la comunidad o intrahospitalaria. En los niños de 2 a 3 años son los virus, en el niño mayor o escolar predomina el *Mycoplasma pneumoniae*, el neumoccoco no es tan frecuente en la niñez salvo si existe una enfermedad crónica de fondo o un déficit inmunitario. Sin embargo en el adulto este es el agente causal de origen bacteriano que tiene mayor incidencia, seguida del *Mycoplasma pneumoniae*.

La decisión de tratamiento cambia según el agente causal, que entre 30 y 50 % de los casos no se conoce o se confirma por limitaciones de los *test* microbiológicos diagnósticos.

Los medicamentos expuestos en las tablas 23.1 y 23.2 coinciden con la mayor parte de la bibliografía revisada, puede ser útil como guía de orientacion porque la resistencia de los microorganismos, la disponibilidad del medicamento entre otros factores pueden ser diferentes según región, nivel de atención o institución.

Tabla 23.1. Opciones terapéuticas en infecciones respiratorias altas de origen bacteriano

Diagnóstico	Microorganismo	Elección	Alternativas
Sinusitis	*Streptoccocus pneumoniae**	Penicilina y amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX y macrólidos
	Haemophilus influenzae	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima, ciprofloxacina y azitromicina
	Moraxella catarrhalis	Amoxicilina + IBL o ampicilina + IBL, TMP-SMX	Cefalosporinas de segunda o tercera generación, ciprofloxacina, tetraciclina y macrólidos
	Streptoccocus grupo A	Penicilina y amoxicilina	Cefalosporinas primera generación y macrólidos
Otitis externa	*Pseudomona sp.*	Polimixina B, Neomicina (gotas)	-
Otitis media	*Streptoccocus pneumoniae*	Penicilina, amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX y macrólidos
	Haemophilus influenzae	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima, ciprofloxacina y azitromicina
	Moraxella catarrhalis	Amoxicilina + IBL o ampicilina + IBL, TMP-SMX	Cefalosporinas segunda o tercera generación, ciprofloxacina, tetraciclina y macrólidos
	Streptoccocus grupo A	Penicilina y amoxicilina	Cefalosporinas primera generación, macrólidos
Faringitis	*Streptoccocu*s grupo A	Penicilina y cefalosporinas primera generación	Macrólidos
	Corynebacterium diphteriae	Eritromicina	Cefalosporinas primera generación clindamicina y rifampicina

Leyenda. En la última decada la aparición de cepas resistentes a penicilina SPRP, incluso multiresistencia ha adquirido relevancia mundial,en esos casos la opción seria una fluoroquinolona activa frente a este microorganismo
Inhibidores de las betalactamasas (IBL).

Tabla 23.2. Opciones terapéuticas en infecciones respiratorias bajas de origen bacteriano

Diagnóstico	Microorganismo	Elección	Alternativas
Exacerbación bacteriana de bronquitis crónica en adultos	*Streptococus pneumoniae*	Penicilina y amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX y macrólidos
	Haemophilus influenzae	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima, ciprofloxacina y azitromicina
	Moraxella catarrhalis	Amoxicilina + IBL o ampicilina+ IBL TMP-SMX	Cefalosporinas segunda o tercera generación, ciprofloxacina, tetraciclina y macrólidos
Neumonía neonatal	*Streptoccocus* grupo A	Ampicilina y gentamicina	Cefalosporinas tercera generación
	Staphylococcus aureus		
	P. sensible	Penicilina	Cefalosporinas 1ra. generación y macrólidos
	P. resistente	Nafcilina y oxacilina	Cefalosporinas primera generación, amoxicilina o ampicilina+ IBL
	M. resistente	Vancomicina	Ciprofloxacina y rifampicina
	Escherichia coli	Ampicilina, aminoglucósidos	Amoxicilina + IBL
Neumonía infantil 1mes a 5 años	*Streptoccocus pneumoniae*	Penicilina, amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX, macrólidos
	Haemophilus influenzae	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima o azitromicina
Neumonía 5 a 60 años adquirida en la comunidad	*Streptoccocus pneumoniae*	Penicilina, amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX, macrólidos y doxiciclina
	Mycoplasma	Eritromicina, doxiciclina	Claritromicinao azitromicina
	Haemophilus influenzae	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima, ciprofloxacina o azitromicina
	Legionella neumophila	Eritromicina + rifampicina	Quinolonas + rifampicina

Lo anteriormente expuesto permite confirmar que para decidir el tratamiento, en las enfermedades infecciosas tiene gran importancia tener la sospecha o la certeza del agente causal, sin embargo:

1. No siempre se dispone de recursos para hacer un diagnóstico microbiológico.
2. En algunos casos los hallazgos clínicos, paraclínicos o epidemiológicos ayudan a predecir el diagnóstico en otros no.
3. El cuadro sintomático de una infección en un órgano específico puede tener pocas variaciones aunque sea causada por diferentes microorganismos, por ejemplo en la enfermedad inflamatoria pélvica.
4. Un mismo microorganismo puede provocar cuadros sintomáticos diferentes según el tejido u órgano que ha tomado por ejemplo la celulitis o la osteomielitis por estafilococo, sinusitis o neumonía por neumococo.

Cuando el tratamiento con antimicrobiano está justificado, además de las características del paciente que se va a tratar, debe tenerse en cuenta que un microorganismo si no ha hecho resistencia, puede ser sensible a varios antimicrobianos y un antimicrobiano puede destruir a varios microorganismos, sean patógenos o no.

Estos fármacos ocupan el tercer lugar entre los medicamentos más vendidos en el mundo, la mayoría de las prescripciones se realizan para enfermedades infecciosas que se tratan en la atención primaria, aunque existen diferencias en cuanto al consumo entre países e incluso dentro de un mismo país, no siempre dependen de la frecuencia de estas afecciones. En muchas ocasiones se utilizan de forma irracional, lo cual confirma que el uso de los antimicrobianos en general y de los antibacterianos en particular resulta complejo para la mayoría de los prescriptores, con independencia de su especialidad.

Historia

Las bacterias aparecieron en la tierra hace unos 3 500 millones de años. En la historia de la humanidad se recogen numerosas epidemias de enfermedades infecciosas que trataron de ser combatidas sin mucho éxito.

En 1877 Pasteur y Joubert comentaron que entre la especies inferiores "la vida destruye a la vida" después de observar que los bacilos del ántrax no se multiplicaban en orina contaminada con bacterias comunes.

El desarrollo de los primeros agentes antibacterianos se debió a la casualidad, no se pretende explicar exhaustivamente el origen de todos los antimicrobianos disponibles en la actualidad, pero sería imperdonable no mencionar el inicio, que dio lugar casi paralelamente al surgimiento de las penicilinas y las sulfonamidas.

En 1928, Alexander Fleming observó como ciertos productos solubles formados por un hongo del género *Penicillium* que contaminaba uno de sus cultivos provocaban la lisis de las bacterias cercanas, a esta sustancia se le denominó después penicilina. En 1940 se utilizó con éxito en infecciones provocadas en animales de experimentación, en 1941 se administra por primera vez a pacientes gravemente enfermos con infecciones refractarias a todos los tratamientos disponibles de la época.

Durante investigaciones con azocolorantes se obtiene el prontosil, en 1932 se observó que esta sustancia protegía a los ratones de infecciones estreptocócicas y en 1933 se aplicó a un niño con septicemia estafilococcica con buenos resultados. En 1935 se comprobó que la sulfonilamida primer fármaco antibacteriano de origen sintético era el componente quimioterapéutico principal, que posteriormente dio lugar a un gran número de derivados.

A partir de entonces la historia ha sido dinámica, se hicieron programas para buscar microorganismos capaces de originar nuevos antimicrobianos, por otra parte la química sintética ha enriquecido notablemente el arsenal terapéutico. Para tener una idea de la magnitud se debe al menos hacer mención al primer fármaco de cada una de las familias que fueron surgiendo cronológicamente: en 1944 estreptomicina, 1945 bacitracina, 1947 cloranfenicol y polimixina B, 1948 clorotetraciclina y cefalosporina C, 1952 eritromicina, 1955 vancomicina, 1959 rifamicina, 1960 ácido nalidíxico, 1962 lincomicina y ácido fusídico.

Sin embargo, los investigadores tienen ante sí un verdadero reto: afrontar la competencia entre la capacidad de los microorganismos patógenos para desarrollar mecanismos de resistencia y descubrir nuevos fármacos destinados a eludirlos (Fig. 23.2).

Clasificación

En este capítulo se agruparon los medicamentos según su mecanismo de acción antibacteriano, aunque debe aclararse que en algunos casos hay pocos datos que indiquen con precisión los procesos farmacodinámicos involucrados.

Se profundizará en los antimicrobianos que resultan esenciales en el tratamiento de las enfermedades infecciosas más frecuentes y mencionar las características farmacológicas relevantes de los restantes y se abordarán las interacciones y la resistencia bacteriana de forma resumida al final del capítulo.

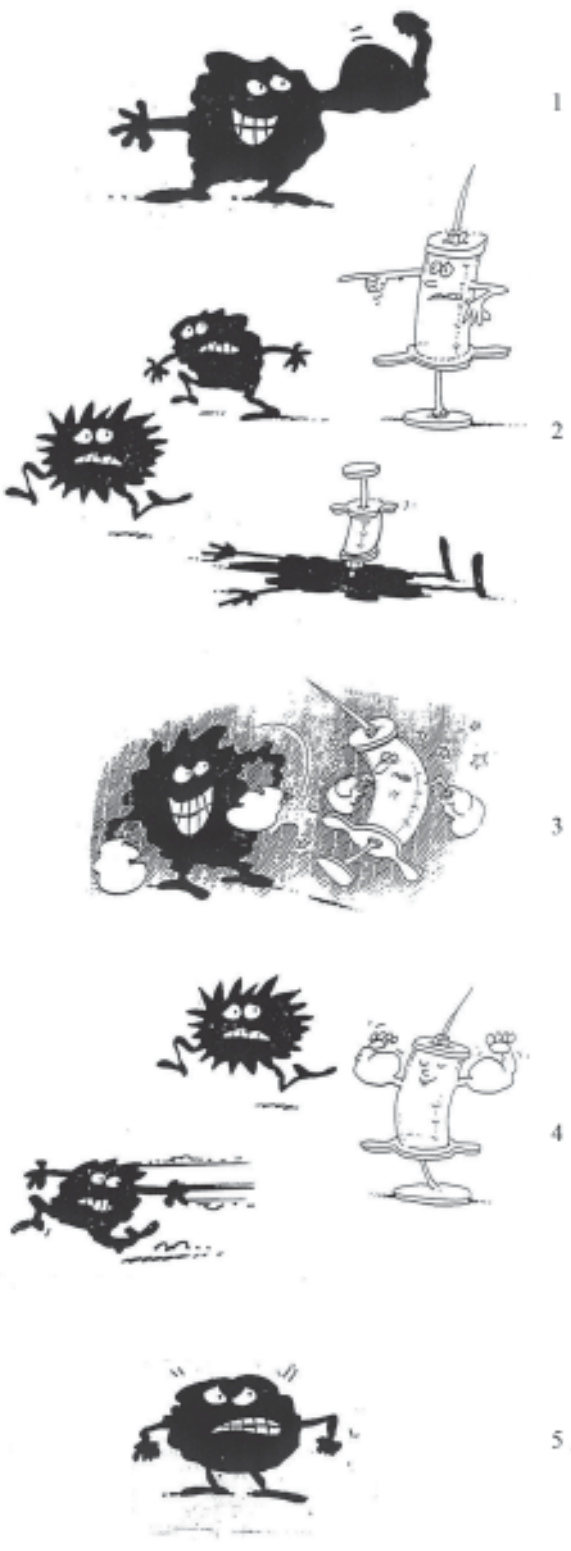


Fig. 23.2. Breve historia de la resistencia.

Leyenda: 1. Las bacterias antes del descubrimiento de los antimicrobianos. 2. Lo que les ocurrió con el surgimiento de estos fármacos. 3. Aparición de los mecanismos de resistencia bacteriana. 4. Desarrollo de nuevos fármacos destinados a enfrentar la resistencia. 5. Bacteria derrotada ¿definitiva o temporalmente?

Estos fármacos pueden atacar la célula bacteriana por diferentes lugares, sitios diana o blancos que suelen ser proteínas o enzimas. La eficacia del medicamento está relacionada directamente con la importancia de la función mediada por el blanco.

Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana

En todos los grupos bacterianos, con excepción del mycoplasma, existe la pared bacteriana que los protege, le da su forma característica y tiene una constitución química diferente para las bacterias grampositivas o gramnegativas. Esta pared tiene un componente esencial, el péptido glicano que está en casi todos los grupos excepto en las *Chlamydias*. Es fácil inferir que ni el *Mycoplasma* ni las *Chlamydias* son sensibles a los inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana, al carecer del sitio *diana* o blanco necesario para que actúen estos antimicrobianos.

El péptido glicano es una macromolécula de estructura tridimensional compuesta de unidades alternantes de 2 amino azúcares, la N-acetil glucosamina (NAG) y el ácido N- acetil murámico (NAM), unidas por pequeñas cadenas peptídicas. Los componentes se sintetizan en el citoplasma y son transportados al espacio que existe entre la membrana citoplasmática y la pared celular.

En este proceso participan numerosas enzimas y diversos antimicrobianos ejercen un efecto bactericida actuando en diferentes etapas de la síntesis:

1. La fosfomicina impide la formación del UDP N-acetil murámico (UDP-NAM).
2. La D-cicloserina es un análogo estructural de la D-alanina que inhibe, por competencia a la enzima racemasa y a la D-alanil-D-alanina sintetasa, impidiendo la formación del dipéptido D-alanil-D-alanina necesario para la síntesis del UDP-N acetil muramil pentapéptido (UDP-NAMP). Este último al unirse posteriormente a la NAG constituirá la armazón básica necesaria para formar un polímero más largo.
3. La bacitracina inhibe la desfosforilación del pirofosfato lípido en fosfato lípido, etapa esencial para la regeneración del portador lipídico.
4. La vancomicina y otros glicopéptidos, al unirse a la terminación D-ala-D-ala e impedir la adición de 5 residuos de glicina, afecta la formación de la estructura básica necesaria para completar la fase final.
5. Los betalactámicos se unen a las PUP (proteínas de unión, ligadoras o fijadoras de penicilinas) con actividad enzimática, encargadas de la formación de los enlaces cruzados entre las 2 cadenas, por lo tanto debido a la inhibicion de estas enzimas por la acción de estos antimicrobianos el entrecruzamiento no se produce. Las PUP están presentes en todas las bacterias y están numeradas sobre la base de su peso molecular (las de bajo peso molecular son carboxipeptidasas, las de alto peso molecular son transpeptidasas); con la inhibición de estas últimas se produce una lisis bacteriana más rápida. La cantidad de PUP varía de una especie a otra por ejemplo hay 7 en la *Escherichia coli*, 6 en el *Streptoccocus pneumoniae*, 5 en el *Staphylococcus aureus*, 3 en la *Neisseria gonorreae* y los betalactámicos pueden tener diferencias en la afinidad por las PUP. Adicionalmente se activan otras enzimas (autolisinas o mureinas hidrolasas) que no se conocen en detalle, pero pueden destruir la pared (Fig. 23.3).

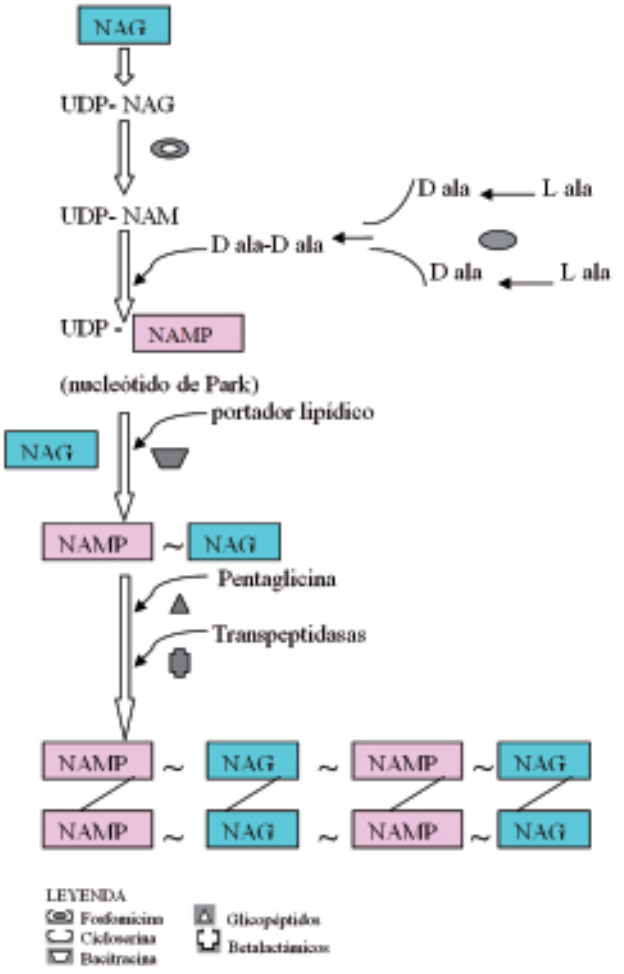


Fig. 23.3. Representación esquemática simplificada de la síntesis del péptido glicano y sitios de acción de algunos antimicrobianos.

Antibióticos betalactámicos

La presencia del anillo betalactámico (Fig. 23.4) no solo define químicamente a esta familia de medicamentos es también responsable de su acción antibacteriana, del principal mecanismo de resistencia y de su escasa toxicidad.

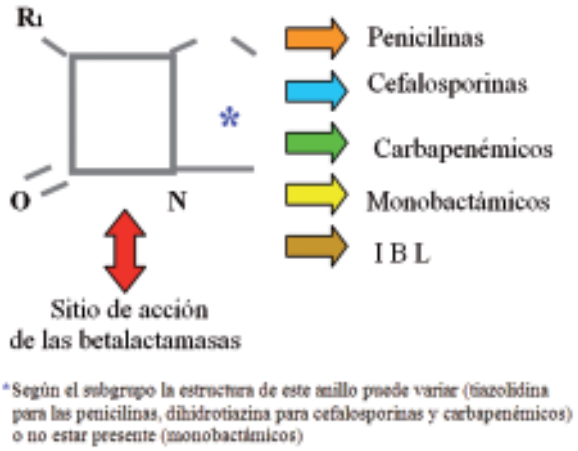


Fig. 23.4. Anillo betalactámico.

Penicilinas

En la tabla 23.3 se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos

Las penicilinas constituyen un gran grupo de antibióticos bactericidas, que solo son efectivas contra bacterias en multiplicación activa, momento en el que se sintetiza la pared celular.

Estos medicamentos inicialmente se obtuvieron a partir de los productos resultantes de cultivos de hongos y bacterias y una vez conseguido el núcleo básico, el anillo betalactámico, los nuevos se obtuvieron por semisíntesis. De todos los compuestos químicamente posibles, solo algunos han sido introducidos en la clínica.

Farmacocinética. Las penicilinas difieren en forma significativa respecto a su grado de absorción v.o., unión a las proteínas plasmáticas y rapidez y extensión de la excreción urinaria.

La administración v.o. de algunas penicilinas se ve limitada a aquellas que son resistentes al pH gástrico, como ocurre con la fenoximetil penicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la oxacilina, la cloxacilina y la dicloxacilina.

Las penicilinas se unen en diversos grados a las proteínas plasmáticas y se distribuyen con rapidez por la mayoría de los líquidos y tejidos corporales y alcanzan altas concentraciones en hígado, bilis, pulmón, riñón, intestino y piel, aunque son menores en los líquidos articular, ocular, pericárdico y normales en el pleural. Sin embargo, en presencia de inflamación activa, estos antimicrobianos penetran bien en la mayoría de los líquidos y espacios corporales. Su penetración en LCR es variable, pero se obtienen niveles terapéuticos cuando las meninges están inflamadas.

Las penicilinas se excretan en gran parte sin cambios por la orina, pero algunas son metabolizadas. La excreción de las penicilinas se produce con rapidez variable, fundamentalmente por secreción tubular renal y filtración glomerular y, en menor grado, por la bilis. Debido a esto, casi todas requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, la nafcilina es excretada principalmente por el hígado.

La penicilina G (acuosa o cristalina) se puede administrar por vía i.m. o i.v., pero la inyección i.m. resulta dolorosa; como se absorbe y se excreta con tanta rapidez por vía parenteral, se han introducido preparados de acción más prolongada; estos preparados se administran solo por vía i.m y liberan lentamente el antibiótico desde el sitio de inyección, de esta forma

Tabla 23.3. Clasificación de las penicilinas

Bencilpenicilinas	Aminopenicilinas	Isoxazolilpenicilinas*	Carboxipenicilinas**	Ureidopenicilinas**
Penicilina G cristalina	Ampicilina	Cloxacilina	Carbenicilina	Azlocilina
Penicilina G procaína	Amoxicilina	Dicloxacilina	Ticarcilina	Mezlocilina
Penicilina G benzatínica	Bacampicilina	Meticilina	Carfenicilina	Piperacilina
Penicilina V (fenoximetil penicilina)	Pivampicilina	Nafcilina	Sulbenicilina	Alpacilina
		Oxacilina		
		Temocilina		

* Resistentes a la penicilinasa.
** Antipseudomonas.

se obtienen concentraciones sanguíneas más duraderas. Con la penicilina G procaínica se obtienen niveles sanguíneos terapéuticos de 24 a 48 h y con la penicilina G benzatínica pueden perdurar hasta 4 semanas.

La ampicilina se administra por v.o., i.m. o i.v., su absorción v.o. es variable y se reduce cuando el fármaco se ingiere con alimentos. La bacampicilina es un éster de ampicilina que se hidroliza a ampicilina después que se administra y se absorbe por v.o.; con este fármaco se alcanzan niveles sanguíneos más altos que con la ampicilina. La amoxicilina es similar a la ampicilina, pero su absorción a través del tracto gastrointestinal es muy buena.

La nafcilina, oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina se encuentran disponibles para uso v.o. La absorción de la nafcilina es pobre, la de la oxacilina resulta variable y buena con la dicloxacilina y la cloxacilina. La dicloxacilina proporciona niveles sanguíneos dos veces mayores que la cloxacilina a dosis equivalente, pero la dicloxacilina se une más a las proteínas plasmáticas. Las penicilinas antiseudomónicas (mezlocilina, azlocilina, piperacilina, ticarcilina, etc.) están disponibles solo para uso parenteral.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. En general provocan pocos efectos adversos; los más importantes son las reacciones de hipersensibilidad cuya incidencia es muy variable según los estudios. Pueden ser reacciones inmediatas que se presentan en menos de 0,5 % de los pacientes: anafilaxia, urticaria y edema angioneurótico, y tardías que suelen aparecer después de 7 a 10 días de tratamiento en aproximadamente 8 % de los pacientes: enfermedad del suero, diversos exantemas y dermatitis exfoliativa.

En el año 2006 se recepcionaron en la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia (UCNFv) de Cuba 1 364 reportes de sospechas de reacciones adversas provocadas por betalactámicos, estos fármacos ocuparon el primer lugar con respecto al total de notificaciones por antimicrobianos (Tabla 23.4).

El *shock* anafiláctico provoca edema, broncoconstricción e hipotensión brusca y pérdida de la consciencia, es más frecuente con la administración parenteral, es una reacción grave y potencialmente mortal. Además de la supresión de la penicilina puede ser necesario administrar adrenalina y/o corticosteroides. El angioedema (Fig. 23.5) se caracteriza fundamentalmente por inflamación periorbitaria y peribucal aunque puede alcanzar la lengua y la glotis.

Las respuestas alérgicas leves pueden ceder con rapidez si se suspende el fármaco o aunque se mantenga el tratamiento se pueden controlar con un antihistamínico v.o. Los exantemas cutáneos, en general las respuestas tardías, son más frecuentes con la ampicilina y sus congéneres que con otras penicilinas, pero la incidencia publicada varía mucho.



Fig. 23.5. Angioedema.

Tabla 23.4. Severidad de sospechas de reacciones adversas por betalactámicos reportadas a la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia de Cuba

Fármaco	Total de reportes	% leves	% moderadas	% graves
Betalactámicos	1 364	41,5	54,9	3,5,6

Fuente: CDF.

Aunque no siempre se producen efectos indeseables en exposiciones subsiguientes, el antecedente de hipersensibilidad previa a cualquier penicilina se considera una contraindicación para el uso de estos fármacos. Si el paciente ha tenido una reacción leve puede valorarse la relación beneficio/riesgo, porque es posible que muchas de estas reacciones no estén relacionadas en realidad con la hipersensibilidad a la penicilina. Cuando refiere que ha sufrido una reacción grave no debe recibir otra vez penicilina ni otros fármacos betalactámicos, excepto con precauciones especiales. Se calcula que entre 4 y 7 % de estos pacientes muestran hipersensibilidad a las cefalosporinas.

Estos medicamentos pueden provocar convulsiones a dosis altas, sobre todo si está disminuida la función renal. Todas las penicilinas pueden causar nefritis (más común con la meticilina), anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, leucopenia o trombocitopenia. La leucopenia parece ser más frecuente con la nafcilina. Aunque cualquier penicilina por vía intravenosa a dosis muy altas puede interferir con la función plaquetaria y causar hemorragia, la ticarcilina es la que lo hace con más frecuencia, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

La colitis seudomembranosa causada por *Clostridium difficile* puede aparecer durante el tratamiento o varias semanas después de la administración de diversos antimicrobianos incluyendo a las penicilinas, se caracteriza por diarrea, dolor abdominal, mucus y sangre en las deposiciones, es más probable con el tratamiento v.o. que con el parenteral, puede ser tratada con vancomicina, metronidazol o bacitracina.

Otras posibles reacciones son la superinfección por bacterias u hongos no susceptibles, dolor en el sitio de la inyección intramuscular, tromboflebitis por administración i.v. repetida y trastornos gastrointestinales con los preparados orales. La llamada lengua negra, debida a irritación de la superficie de la lengua y queratinización de las capas superficiales, es más frecuente con los preparados orales. En algunos pacientes debe tenerse presente la sobrecarga de sodio, ya que la ticarcilina contiene alrededor de 5 mEq de sodio/g.

Espectro antimicrobiano y usos

Bencilpenicilinas

Los espectros de actividad de las penicilinas G y V son similares. La penicilina G es muy eficaz *in vitro* contra muchas especies de cocos grampositivos y gramnegativos, pero no contra todas ellas. Algunos bacilos gramnegativos son susceptibles a dosis parenterales muy altas de penicilina G, pero la mayoría de ellos, excepto *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*, *gonococos* y *meningococos*, exigen concentraciones que no pueden alcanzarse en práctica clínica. La penicilina V se emplea sobre todo contra infecciones por grampositivos susceptibles; pero no se debe usar para tratar infecciones por neisserias o *Haemophilus influenzae*.

La penicilina G es el antibiótico de elección para las infecciones causadas por aerobios y anaerobios: estreptococos (incluyendo neumococos), estafilococos no productores de betalactamasas, enterococos y meningococos, en la leptospirosis así como para todas las fases de la sífilis, la actinomicosis, el carbunco. Es útil en la fiebre por mordedura de rata, enfermedad de Lyme e infecciones por *Listeria*, *Treponema*, *Leptospira*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium* y *Clostridium*, aunque puede ser sustituida por otras penicilinas en algunos de esos procesos. Este fármaco se puede usar para prevenir la faringitis estreptocócica, la fiebre reumática recurrente y la endocarditis bacteriana subaguda, profilaxis antes de intervenciones quirúrgicas y odontológicas.

Estos antibióticos resultan inactivados por las betalactamasas, y están contraindicados para las infecciones debidas a gérmenes que elaboran esa enzima. La resistencia de los neumococos y los enterococos a las penicilinas plantea un problema cada vez mayor. La mayoría de las infecciones estafilocócicas adquiridas tanto en la comunidad como en el hospital son resistentes a la penicilina G., lo mismo ocurre con las infecciones gonocócicas.

Aminopenicilinas

La ampicilina y los fármacos similares (bacampicilina y amoxicilina) tienen un espectro muy similar al de la penicilina G. La diferencia consiste en su mayor actividad contra ciertos bacilos gramnegativos como *Haemophilus influenzae* no productor de betalactamasa y algunas cepas de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella*. La amoxicilina resulta menos activa contra shigella. Se muestra efectiva en las infecciones por estreptococos y por estafilococos susceptibles.

Están indicadas sobre todo para las infecciones por estos microorganismos gramnegativos y por enterococos, pero es ineficaz contra *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*. También son eficaces en la infección del tracto urinario, por cepas susceptibles de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*, así como en la meningitis por meningococos y cepas susceptibles *Haemophilus influenzae* y *neumococos*.

En el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis causadas por *Haemophilus influenzae*, la ampicilina proporciona mejores resultados que las tetraciclinas. También pueden indicarse en la colangitis y la colecistitis por gérmenes susceptibles, puesto que el fármaco alcanza niveles altos en bilis. La ampicilina es eficaz en la fiebre tifoidea causada por microorganismos sensibles, y junto con probenecid se ha mostrado efectiva para el tratamiento de los portadores crónicos de *S. typhi*. En la enteritis por salmonella y *Shigella* la eficacia de la amoxicilina se reduce debido a su rápida absorción, no alcanza niveles terapéuticos en las criptas intestinales.

Penicilinas resistentes a la penicilinasa

Este grupo de antimicrobianos surgió con la finalidad de enfrentar la resistencia de los microorganismos a los betalactámicos debida a la producción de las penicilasas o betalactamasas. Todas son equivalentes desde el punto de vista terapéutico.

Las penicilinas resistentes a la penicilinasa son activas contra estafilococos y estreptococos (entre ellos, los neumococos), pero no contra los enterococos. Son ineficaces contra gonococos y bacilos gramnegativos.

La meticilina, oxacilina, nafcilina, cloxacilina y dicloxacilina están indicadas sobre todo para infecciones debidas a estafilococos coagulasa-positivos productores de betalactamasas. También proporcionan tratamiento adecuado contra *Streptococus pneumoniae* susceptible, estreptococos del grupo A y *Staphylococcus epidermidis* susceptible.

Penicilinas de amplio espectro (antipseudomonas)

Estos antibióticos se deben reservar para infecciones graves, solo están disponibles para uso parenteral. Tienen actividad similar a la de la ampicilina, pero también son activas contra enterobacter, serratia y Pseudomona aeruginosa. La mezlocilina, la azlocilina y la piperacilina son efectivas además contra muchas cepas de *Klebsiella*.

La ticarcilina es una carboxipenicilina; resulta útil contra la mayoría de los cocos grampositivos, excepto estafilococos resistentes a la penicilina G, y la mayor parte de las cepas de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. Además, es activa contra la mayoría de las cepas de *Bacteroides fragilis* y *Pseudomona aeruginosa* (se suele emplear en combinación con un aminoglucósido para las infecciones por pseudomonas), especies de *Enterobacter* y *Proteus indol-positivo*. Los enterococos se muestran relativamente resistentes y el fármaco carece de actividad contra *Klebsiella* y *Serratia*.

La mezlocilina, la azlocilina y la piperacilina son ureidopenicilinas. Resultan más activas contra los enterococos que las carboxipenicilinas. La mezlocilina tiene un espectro similar al de la ticarcilina, pero posee también actividad contra muchas cepas de *Klebsiella* y *Serratia*. La azlocilina y la piperacilina poseen un espectro similar al de la mezlocilina, pero son 4 a 8 veces más activas contra pseudomonas.

Presentación, vías de administración y dosis. Penicilina G (acuosa) o cristalina sódica o potásica (bulbo de 1 000 000 U) i.v. e i.m. La dosis habitual depende de la infección a tratar, para los adultos es de 5 a 30 millones U/día, los niños se tratan con 250 000 a 400 000 U/kg/día mediante goteo continuo o en dosis fraccionadas cada 4 h. Rara vez es necesario el tratamiento por vía intratecal, intracisternal, intrapleural o intraarticular.

Penicilina G procaínica (bulbo de 1 000 000 U) i.m. Para la mayoría de las infecciones se administra a dosis de 500 000 a 1 000 000U en los adultos y de 25 000 a 50 000 U/kg para los niños 1 o 2 veces al día.

Penicilina G benzatínica (bulbo de 1 200 000 U) i.m. Para prevenir las recidivas de la fiebre reumática se indica en los niños <27 kg, 600 000 U y en los niños con peso superior a 27 kg o en los adultos 1 200 000 U i.m. una vez al mes.

Penicilina V (tabletas de 250 mg y suspensión de 125 mg/5 mL). En infecciones leves o moderadas la dosis v.o. es de 250 a 500 mg en los adultos y de 25 a 50 mg/kg/día para los niños, en tomas fraccionarias cada 6 h.

Ampicilina (cápsula de 250 mg, suspensión de 125 o 250 mg/5 mL, frascos y ámpulas de 1 g) v.o., i.m., i.v. La dosis v.o. habitual para los adultos y los niños con peso superior a 20 kg es de 250 a 500 mg cada 6 h; en los niños <20 kg se emplean 50 a 100 mg/kg/día en dosis fraccionarias. La dosis parenteral es de 1 a 2 g cada 4 a 6 h en los adultos y de 100 a 200 mg/kg/día en dosis fraccionarias para los niños.

Para infecciones graves se emplean de 150 a 200 mg/kg/día i.v. en los adultos y de 200 a 400 mg/kg/día (máximo 12 g/día) i.v. en los niños.

Amoxicilina (cápsula de 250 o 500 mg, suspensión de 25 o 50 o 100 mg/5 mL, vial 500 o 1 g) v.o., i.m. Se administra a la dosis es de 0,75 a 1,5 g/día para los adultos y de 25 a 50 mg/kg/día para los niños (dosis usada con más frecuencia, 40 mg/kg/día) divididos cada 8 h.

Meticilina (ámpulas de 1, 4 o 6 g) i.v. La dosis usual es de 6 a 12 g/día. Dividida cada 4 h para los adultos, 150 a 200 mg/kg/día en 4 a 6 dosis fraccionarias para los niños y 50 a 75 mg/kg/día divididas en 2 a 3 dosis para los recién nacidos a término. La nafcilina y la oxacilina se usan a las mismas dosis parenterales que la meticilina.

Oxacilina (cápsula de 250 mg) v.o. La dosis oxacilina oscila entre 500 mg y 1 g en los adultos y entre 50 y 100 mg/kg/día en los niños; dividida cada 4 a 6 h.

Ticarcilina (bulbo de 3 o 6 g) i.v. Se usa de 200 a 300 mg/kg/día para los adultos y los niños (dosis máxima 12 a 24 g/día) en dosis fraccionarias cada 4 h.

Piperacilina (bulbo de 2 y 4 g) i.v. Se administra a la dosis es de 200 a 300 mg/kg/día en dosis fraccionarias cada 4 h para los adultos y los niños (dosis máxima 24 g /día).

Cefalosporinas

La clasificación de esta familia de antimicrobianos se muestra en la tabla 23.5.

Farmacocinética. Se distribuyen ampliamente en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales, alcanzan concentraciones en general suficientes para tratar la infección, sobre todo en presencia de inflamación lo que aumenta su difusión. Sin embargo, la penetración en el humor vítreo del ojo y en LCR es relativamente escasa sobre todo para las de primera y segunda generación. Las cefalosporinas se unen de modo reversible a las proteínas plasmáticas. La cefoperazona se excreta sobre todo con la bilis. La ceftriaxona, aunque no excretada con la bilis en la misma cuantía que la cefoperazona, se elimina en grado significativo (33 a 67 %) por esa vía. Todas las demás cefalosporinas o sus metabolitos se excretan principalmente con la orina, de modo habitual mediante secreción tubular y filtración glomerular. Estos medicamentos requieren ajuste de dosis en los enfermos con insuficiencia renal.

Primera generación. La cefalexina, la cefradina y el cefadroxilo se absorben bien por v.o. Puesto que el cefadroxilo se excreta con más lentitud que los otros 2 fármacos, proporciona niveles séricos y urinarios más prolongados. Entre las cefalosporinas de primera generación usadas por vía parenteral, la cefalotina y la cefapirina son equivalentes desde el punto de vista farmacológico. La cefazolina proporciona concentraciones séricas tres veces más altas y prolongadas que la cefalotina o la cefapirina, pero se une más a las proteínas plasmáticas. La administración i.m. de cefradina origina concentraciones séricas más bajas que las obtenidas con el preparado oral. Ninguna cefalosporina de primera generación alcanza concentraciones en LCR suficientes para tratar la meningitis.

Segunda generación. El cefaclor, el cefprocilo y el loracarbef están disponibles solo para v.o., el cefamandol y el cefonicid para uso parenteral y la cefuroxima (disponible para uso v.o. y parenteral). La cefuroxima parenteral es la única cefalosporina de segunda generación que alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR pero no se debe usar contra la meningitis debido a la elevada frecuencia de fracasos. El cefonicid posee una semivida plasmática que permite su administración una vez al día.

Tercera generación. Excepto la cefixima, cefpodoxima que se administran por v.o. la cefotaxima, la ceftizoxima y la ceftriaxona se inactivan en el estómago por lo que se administran parenterales. La unión a proteínas plasmáticas es variable, logran niveles terapéuticos en casi todos los tejidos y líquidos corporales. Los niveles en LCR de cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona y ceftazidima (pero no los de cefoperazona) son suficientes para tratar la meningitis causada por gérmenes altamente susceptibles La semivida sérica es de 1 a 2 h con excepción de la ceftriaxona que es de 5 a 10 h y permite su administración una vez al día. Se excretan por vía renal y biliar en grado variable, excepto la cefoperazona que no se elimina por la bilis.

Cuarta generación. La cefepima y cefpirona se administran i.m. e iv, tiene una escasa unión a proteínas plasmáticas, se distribuye en mucosa bronquial, líquido peritonial, bilis, próstata y LCR. Casi 88 % se excreta sin cambios por la vía renal.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Puede producirse dolor en el sitio de la inyección i.m. y tromboflebitis tras la administración i.v. Las reacciones de hipersensibilidad, como exantema, urticaria y anafilaxia, parecen ser menos comunes con las cefalosporinas que con las penicilinas. La hipersensibilidad cruzada entre cefalosporinas y penicilinas es infrecuente y las cefalosporinas se pueden administrar con precaución a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad tardía o leve a una penicilina. Sin embargo, si el paciente sufrió una reacción inmediata o grave, no debe recibir cefalosporinas.

Tabla 23.5. Clasificación de las cefalosporinas

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
Cefalexina	Cefamandol	Cefotaxima	Cefepime
Cefradina	Cefaclor	Ceftazidima	Cefpirone
Cefalotina	Cefuroxima	Ceftizoxima	Cefaclidina
Cefazolina	Cefprocilo	Cefoperazona	Cefoselis
Cefadroxilo	Loracarbef	Cefpodoxima	
Cefapirina	Cefonicid	Ceftriaxona	
	Cefoxitina	Cefixima	
	Cefotetán	Ceftibuten	
	Cefmetazol		

Todas las cefalosporinas pueden producir colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile*. El tratamiento con cefalosporinas puede conducir a leucopenia, trombocitopenia y positividad de la prueba de Coombs. El cefamandol, la cefoperazona, el cefmetazol y el cefotetán pueden tener un efecto similar al disulfiram y causar náuseas, vómitos, cefalea, confusión, disnea, sudoración y dolor abdominal tras la ingestión de etanol; también pueden provocar aumento del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina (TPT), reversible con vitamina K.

Espectro antimicrobiano y usos. Las cefalosporinas no proporcionan ventajas sobre las penicilinas contra los cocos grampositivos, pero sí contra los bacilos gramnegativos. Debido a su amplio espectro y seguridad relativa, con frecuencia se recomiendan para profilaxis en cirugía ortopédica, abdominal y pelviana.

Primera generación. Todas ellas tienen el mismo espectro de actividad, su espectro incluye a los cocos grampositivos (excepto enterococos y estafilococos coagulasa-positivos y coagulasa-negativos resistentes a la meticilina) y contra la mayor parte de las cepas de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*.

Segunda generación. Estas cefalosporinas difieren entre sí en cuanto a su espectro antimicrobiano. El cefamandol, el cefaclor, la cefuroxima, el cefprocilo y el loracarbef tienen una actividad comparable a la de las cefalosporinas de primera generación contra los estafilococos; las demás cefalosporinas de segunda generación son menos activas.

El cefaclor, el cefprocilo y el loracarbef, el cefamandol y el cefonicid y la cefuroxima poseen una actividad aumentada contra *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y especies de enterobacter, en comparación con las cefalosporinas de primera generación. La cefoxitina y el cefotetán son más activos que las cefalosporinas de primera generación contra *Proteus indol*-positivo, *serratia*, bacilos gramnegativos anaerobios (incluyendo *Bacteroides fragilis*) y algunas cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Proteus mirabilis*. El cefmetazol proporciona actividad similar contra las bacterias anaerobias, pero es menos activo que la cefoxitina y el cefotetán contra la mayoría de los bacilos gramnegativos (excepto *Haemophilus influenzae*, que se muestra susceptible). El cefmetazol y el cefotetán son más activos contra *Haemophilus influenzae* que la cefoxitina. La cefuroxima parenteral es efectiva en la meningitis (por *Neumococos*, *Meningococos*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*) aunque se han reportado fracasos.

Tercera generación. La cefotaxima, la ceftizoxima y la ceftriaxona tienen una actividad in vitro muy similar y poseen buena eficacia contra muchos cocos grampositivos, aunque no tan buena como las cefalosporinas de primera generación; la ceftazidima y la cefoperazona son todavía menos activas contra los cocos grampositivos. La cefixima y el ceftibutén poseen una excelente actividad contra cocos gramnegativos y enterobacterias, buena actividad contra algunos estreptococos, entre ellos estreptococos del grupo A y neumococos, y actividad escasa o nula contra los estafilococos. La cefpodoxima tiene una actividad similar, pero es más eficaz contra los estafilococos.

La ceftizoxima posee más actividad contra las bacterias anaerobias que las demás cefalosporinas de tercera generación, pero menos que la cefoxitina, el cefotetán o el cefmetazol. Estos fármacos poseen una excelente actividad contra las enterobacterias, aunque la cefoperazona es menos eficaz que la cefotaxima, la ceftizoxima o la ceftriaxona contra estos microorganismos, pero resulta más activa contra *Pseudomona aeruginosa*. La ceftazidima es la más activa contra las enterobacterias y la *Pseudomona aeruginosa*.

Ninguna es adecuada para combatir todos los problemas infecciosos. La cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona y ceftazidima son utiles para tratar la meningitis causada por gérmenes altamente susceptibles (pero no la cefoperazona). Otras indicaciones incluyen neumonía, infecciones biliares, artritis séptica, osteomielitis, infecciones ginecológicas, septicemias, etc.

Cuarta generación. La cefepima y en general las de este subgrupo son más estables a las betalactamasas, posee buena actividad contra los cocos grampositivos (similar a la cefotaxima) y *Pseudomonas* (similar a la ceftazidima), y proporciona mayor actividad contra muchas enterobacterias (en comparación con las demás cefalosporinas de tercera generación) poca o nula contra *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios.

La cefepima se reserva para infecciones graves de origen comunitario o nosocomial, en pacientes con deterioro inmunitario es superior a las cefalosporinas de tercera generación para tratar la neumonía en pacientes con fibrosis quística.

Presentación, vías de administración y dosis. Aunque se dispone de muchas cefalosporinas, solo se refieren las dosis de algunas de las más usadas

Primera generación. Cefalexina (tabletas o cápsulas de 250 y 500 mg, suspensión de 125 mg/5 mL) por v.o. Se emplea a dosis de 250 mg a 1 g en los adultos y de 25 a 100 mg/kg/día para los niños en 4 dosis (cada 6 h).

Cefazolina (frascos y ámpulas de 500 mg a 1 g) i.m. o i.v. Se inyecta a dosis de 0,5 a 2 g en adultos y de 50 a 100 mg/kg/día para niños, en dosis fraccionarias cada 6 a 8 h.

Segunda generación. Cefoxitina (frascos y ámpulas de 1 a 2 g) i.m. o i.v. Se emplea a dosis de 1 a 2 g cada 4 a 8 h para los adultos; en los niños 80 a 160 mg/kg/día en dosis fraccionarias cada 4 a 6 h; cefuroxima (comprimidos de 250 o 500 mg, suspensión de 125 mg/5 mL, frascos y ámpulas de 750 mg) v.o, i.m. o i.v. Se administra por v.o. a dosis de 750 mg a 1,5 g en los adultos y de 75 a 150 mg/kg/día para los niños en dosis fraccionarias cada 6 u 8 h. La dosis v.o. es de 250 a 500 mg en los adultos y de 20 a 30 mg/kg/día para los niños en dos dosis.

Tercera y cuarta generación. Cefotaxima (frascos y ámpulas de 250 y 500 mg y de 1 a 2 g) i.m. o i.v. Se administra a dosis de 1 a 2 g cada 4 a 8 h en los adultos y de 100 a 200 mg/kg/día en dosis fraccionarias cada 6 a 8 h para los niños; ceftizoxima (frascos y ámpulas de 1 g) i.m. o i.v. Se emplea en los adultos a dosis de 1 a 2 g y de 150 a 200 mg/kg/día para los niños, en dosis fraccionarias cada 6 a 12 h; ceftriaxona (bulbo de 250 a 500 mg y de 1 a 2 g) i.m. o i.v. Se administra a dosis de 1 a 2 g en los adultos y en los niños 50 a 75 mg/kg/día (sin superar 2 g) en 1 a 2 dosis fraccionarias iguales. En caso de meningitis se emplean 100 mg/kg/día (sin superar 4,0 g) en dosis fraccionarias cada 12 h. Para la gonorrea no complicada se usa una sola dosis i.m. de 125 mg. Para erradicar el estado de portador meningocócico se usa una sola dosis i.m. de 250 mg (125 mg en los niños); ceftazidima (frascos y ámpulas de 500 mg y 1 g) i.m. o i.v. Se utiliza a dosis de 1 a 2 g cada 8 a 12 h en los adultos y de 30 a 50 mg/kg cada 8 h (sin superar 6 g al día) en los niños; cefpodoxima (tabletas de 100 mg) v.o. Se emplea a dosis de 200 a 800 mg/día para adultos y a dosis de 10 mg/kg/día para niños, en tomas fraccionarias cada 12 h y cefepima (frascos y ámpulas de 1 y 2 g) i.v. Se administra de 1 a 2 g cada 12 h en los adultos.

Otros antibióticos betalactámicos

Inhibidores de las betalactamasas

En este grupo se encuentran el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Estos medicamentos surgieron como estrategia para enfrentar la resistencia de los microrganismos a los betalactámicos ocasionada por las betalactamasas, enzimas que hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico y lo inactivan.

Se trata de sustancias que poseen estructura química similar a los betalactámicos, de hecho lo son y pueden tener actividad antibacteriana intrínseca y se asocian generalmente con aminopenicilinas o penicilinas anti-pseudomonas que habían adquirido este mecanismo de resistencia (Fig. 23.6).

Los IBL a diferencia de las isoxazolilpenicilinas se unen de forma irreversible a las enzimas, las inactivan y se destruyen con ellas (suicidas) de forma que protege al antimicrobiano y se recupera su eficacia (Fig. 23.7).

Farmacocinética. Las características farmacocinéticas de los IBL deben corresponderse con la de los antimicrobianos betalactámicos con los que se asocian (ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina). El clavulámico y el sulbactam se absorben por v.o., el tazobactam se administra solo por vía parenteral. Tienen una distribución hística amplia aunque el clavulámico no alcanza concentraciones efectivas en el SNC. Se eliminan principalmente por vía renal.

Efectos adversos, *precauciones y contraindicaciones*. Se han descrito alteraciones cutáneas como el *rash* urticariano propias de la hipersensibilidad causada por los antimicrobianos betalactámicos, por lo que debe explorarse el antecedente de reacciones alérgicas previas. También se han reportado trastornos gastrointestinales fundamentalmente diarreas.

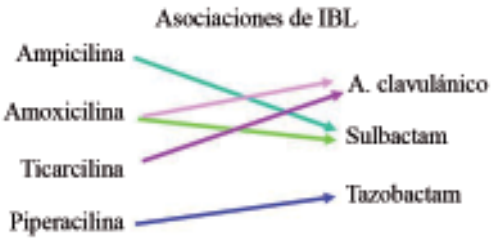


Fig. 23.6. Asociaciones de los inhibidores de las betalactamasas.

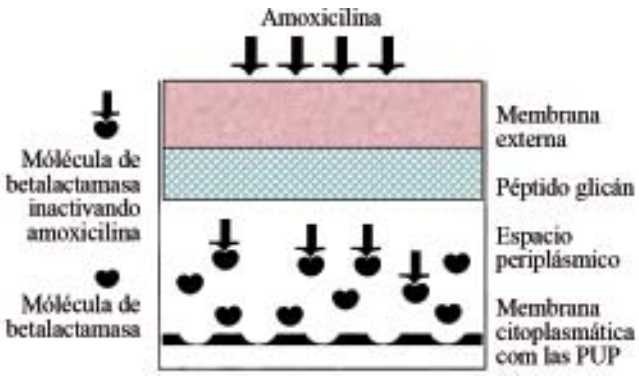


Fig. 23.7. Representación esquemática de la acción de las betalactamasas.

Espectro antimicrobiano y usos. El ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam tienen poca actividad antibiótica propia, pero pueden ampliar el espectro del antimicrobiano con el cual se asocia permitiendo controlar con monoterapia y a dosis inferiores muchas infecciones. En combinación con ampicilina, amoxicilina, ticarcilina o piperacilina, esos fármacos aumentan la efectividad contra ciertos gérmenes que son resistentes, además el sulbactam tiene un efecto bactericida superior al *tazobactam* y cefalosporinas frente al *Acinetobacter sp.,* microorganismo implicado en brotes de infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos.

La adición de ácido clavulánico o sulbactam a la ampicilina o la amoxicilina, aumenta la actividad contra estafilococos productores de betalactamasa, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella* sp., *Bacteroides* y otros anerobios.

La asociación ticarcilina más ácido clavulánico tiene un espectro de actividad más amplio que la ticarcilina sola y resulta eficaz contra *Neisseria gonorrhoeae*, estafilococos y *Haemophilus influenzae*, así como contra especies de klebsiella, serratia y bacteroides. La piperacilina más tazobactam tiene un espectro superior con respecto a la piperacilina, incluye a *Neisseria gonorrhoeae*, estafilococos, *Haemophilus influenzae* y especies de bacteroides, así como una mayor actividad frente a *klebsiella* y *serratia*. Estas asociaciones no son más eficaces contra *Pseudomona aeruginosa* que la ticarcilina o la piperacilina sola.

Las distintas combinaciones de IBL están indicadas cuando se sospecha o se conoce la presencia de bacterias productoras de betalactamasas, en el tratamiento de infecciones con diversas localizaciones: cutáneas, respiratorias, urinarias, ginecológicas y en la profilaxis quirúrgica. En estas combinaciones la dosis se calcula de acuerdo con el antimicrobiano base es decir la ampicilina, la amoxicilina, la ticarcilina o a la piperacilina.

Carbapenémicos

Dentro de este grupo se encuentran el imipenem, biapenem, meropenem y panopenem

El imipenem y el meropenem son antibióticos extremadamente eficaces, se reservan para infecciones graves o cuando existe resistencia a otros fármacos.

Se administran parenterales y se distribuyen ampliamente y alcanzan concentraciones hísticas efectivas en tiempo breve. El imipenem se formula con cilastatina sódica, una sustancia desarrollada para inhibir el metabolismo renal del imipenem y mantener niveles antibacterianos adecuados. Requieren de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos adversos comprenden hipotensión transitoria durante la infusión y convulsiones. Las convulsiones se deben a que actúan como inhibidor competitivo del GABA en sus receptores, son menos frecuentes con el meropenem que con el imipenem.

Su espectro de actividad incluye casi todos los gérmenes grampositivos y gramnegativos tanto aerobios como anaerobios. Son susceptibles los enterococos, *Bacteroides fragilis* y *Pseudomona aeruginosa*. Sin embargo, la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina (SARM) son resistentes al imipenem y el meropenem. Se utilizan como monoterpia en infecciones polimicrobianas.

Imipenem-cilastatina (frascos y ámpulas de 500 mg y 1 g) i.v. Se administra a dosis de 0,5 a 1,0 g en los adultos y de 40 a 60 mg/kg/día en los niños dividido cada 6 h.

Meropenem (frascos y ámpulas de 500 mg) i.v. Se emplea a dosis de 1 a 2 g cada 8 h en los adultos y de10 a 20 mg/kg/día divididos en una dosis cada 8 h para los niños (dosis máxima 2 g cada 8 h).

Monobactámicos

Entre los monobactámicos se relacionan el aztreonam, el carumonam y el tigemonam. El aztreonam es un antibiótico parenteral indicado en infecciones graves. Puede provocar reacciones de hipersensibilidad, flebitis o dolor en el sitio de la inyección. Posee una excelente actividad frente a bacilos aerobios gramnegativos, incluso la *Pseudomona aeruginosa*; la eficacia contra este microorganismo es equivalente a la del imipenem, meropenem, ceftazidima, cefepima, piperacilina y azlocilina. Los microorganismos grampositivos y los anaerobios son resistentes a este fármaco. El aztreonam (bulbo de 500 mg y 1 g) i.m. o i.v. se emplea a dosis de 1 a 2 g para los adultos y de 90 a 120 mg/kg/día en los niños divididos cada 6 a 8 h (Cuadro 23.1).

Cuadro 23.1. Betalactámicos

Familia de antimicrobianos constituida por: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de las betalactamasas
Su espectro antimicrobiano varía en dependencia del grupo o subgrupo
Acción bactericida
Las reacciones de hipersensibilidad son los efectos adversos más frecuentes y el *shock* anafiláctico el más grave
Útiles en infecciones causadas por microorganismos sensibles, localizadas en diversas partes del organismo

Glicopéptidos

Estos antibióticos (vancomicina, teicoplanina y ramoplanina) se deben reservar para infecciones graves o cuando existe resistencia a otros fármacos.

Farmacocinética. La vancomicina no se absorbe en forma apreciable por v.o. Penetra en los líquidos corporales, incluyendo los líquidos pleural, pericárdico, sinovial, ascítico y en el cefalorraquídeo cuando hay inflamación. Obtiene niveles terapéuticos en bilis. Se excreta sin cambios por filtrado glomerular. Requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La vía i.m. resulta muy dolorosa. Durante la infusión i.v. puede producir flebitis, escalofríos y fiebre. La infusión debe ser lenta para evitar el "síndrome del hombre rojo o del cuello rojo", que se debe a la liberación de histamina y se caracteriza por enrojecimiento de la piel del cuello y los hombros, malestar general y un estado similar al *shock* (la incidencia es menor con teicoplanina). Es posible que aparezca exantema. En ocasiones se observa nefrotoxicidad y los niveles sanguíneos muy altos pueden provocar hipoacusia.

Espectro antimicrobiano y usos. En general se muestra activo contra todos los bacilos y cocos grampositivos, incluyendo (con raras excepciones) *Staphylococcus aureus* y cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. La vancomicina tiene actividad bacteriostática contra los enterococos, pero muchas cepas de *E. faecium* son ahora resistentes. Todos los bacilos gramnegativos se muestran resistentes a la vancomicina. La teicoplanina tiene un espectro similar.

Es el fármaco de elección para las infecciones graves por gérmenes grampositivos que han desarrollado resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas (incluyendo *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* resistentes a la meticilina), así como para la infección estafilocócica grave y la endocarditis por estreptococos viridans o enterococos cuando no se pueden emplear la penicilina ni las cefalosporinas a causa de alergia o de resistencia de los microorganismos. Para tratar la endocarditis enterocócica se debe combinar con un aminoglucósido. La vancomicina v.o. es de elección para la colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile*.

Presentación, vías de administración y dosis. Vancomicina (frascos y ámpulas de 500 mg, 1 g en 10 mL) i.v., v.o. Se emplea a la dosis de 500 mg. cada 6 h o 1 g cada 12 h en losadultos y 40 mg/kg/día i.v. en dosis fraccionarias cada 6 a 12 h para los niños. Las infusiones se deben administrar por lo menos 60 min. La dosis v.o. para la colitis por *Clostridium difficile* secundaria a antibióticos es de 125 mg en los adultos y 40 mg/kg/día para los niños, dividida en 4 dosis.

Fosfomicina

Este antimicrobiano se absorbe por v.o tiene una distribución buena en los tejidos y líquidos corporales incluyendo el SNC, se elimina en forma activa por vía renal, requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La administración i.m. es muy dolorosa y por vía i.v. puede provocar flebitis. Se ha reportado rash exantema, vómitos y cefalea con su uso; debe tenerse en cuenta que cada gramo contiene 14, 5 mEq de sodio.

Tiene acción bactericida es activo contra bacterias gramnegativos como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria sp*., *Escherichia col*i y algunas grampositivas *Staphylococcus sp*. Pero carece de actividad frente a bacteroides sp. Está indicada en infecciones respiratorias, ginecológicas urinarias y dermatológicas por gérmenes sensibles.

Fosfomicina (cápsula de 500 mg, suspensión de 250 mg/5 mL, bulbo de 1 o 2 g). Se utiliza a dosis es de 2 a 4 g cada 6 a 12 h para los adultos y de 200 a 400 mg/kg/día divididos 8 h para los niños.

Bacitracina

Este antimicrobiano pertenece a la familia de los polipéptidos pero como se estudiará más adelante, su mecanismo de acción es diferente al de la polimixina y colistina que también están incluidos en el grupo. Es bactericida, activo solo contra bacterias grampositivas y unos pocos gramnegativos, como gonococos y meningococos. No se debe emplear por v.p. por ser nefrotóxica. De modo habitual, se usa por vía tópica y se muestra eficaz por v.o. en el tratamiento de la colitis por *Clostridium difficile* a dosis de 25 000 U cada 6 h durante 10 días.

Inhibidores de la síntesis proteica a nivel ribosomal

Los ribosomas son los organelos especializados en la síntesis proteica. Entre los ribosomas de la célula bacteriana y la de los mamíferos existen diferencias que limitan la toxicidad de estos fármacos en la céula humana.

La síntesis proteica permite que se exprese la información genética, este proceso consta de 2 etapas: transcripción y traducción. En la primera, la información genética contenida en el ADN de los

cromosomas se copia en el ARNm; mientras que en la segunda, se sintetiza una cadena polipeptídica con una secuencia específica de aminoácidos a partir de la secuencia de bases (codón) del ARNm.

Para entender cómo actúan los antimicrobianos que son capaces de inhibir la síntesis de proteínas en la célula bacteriana, es necesario referirse a los principales eventos que conforman la etapa de traducción.

Inicialmente se produce la separación de las subunidades 50S y 30S que componen el ribosoma bacteriano y ocurre un acople del ARNm a la 30S, posteriormente ambas subunidades se reunifican formando el complejo de iniciación 70S. Por otra parte, se efectúa la unión enzimática de los aminoácidos a sus ARNt específicos, conformando los aminoacil ARNt que se incorporan con su anticodón al sitio A (aminoacil o de entrada) del ribosoma y se parea con el codon del ARNm.

En el sitio P (peptidil o donador) del ribosoma se localiza el polipéptido que se va sintetizando. La enzima peptidil transferasa presente en la subunidad 50S cataliza el enlace peptídico que se forma entre el péptido recién formado en el sitio P y el aminoácido recién incorporado en el sitio A. Con la translocación el ARN t pasa del sitio A al P, lo que permite la entrada del siguiente aminoacil ARNt al sitio A. El ciclo se repite hasta que se ha sintetizado totalmente la nueva proteína.

Diversos antimicrobianos pueden interferir la etapa de traducción de la síntesis proteica, uniéndose a diferentes sitios. Los aminoglucósidos, las tetraciclinas y los aminociclitoles se unen a la subunidad 30S, mientras que los macrólidos, las lincosamidas, el cloranfenicol, las estreptograminas, los fusídanos y las oxazolidinonas lo hacen en la subunidad 50S. No todos interfieren en las mismas etapas de este complejo proceso y con excepción de los aminoglucósidos, en general, estos medicamentos son bacteriostáticos (Fig. 23.8).

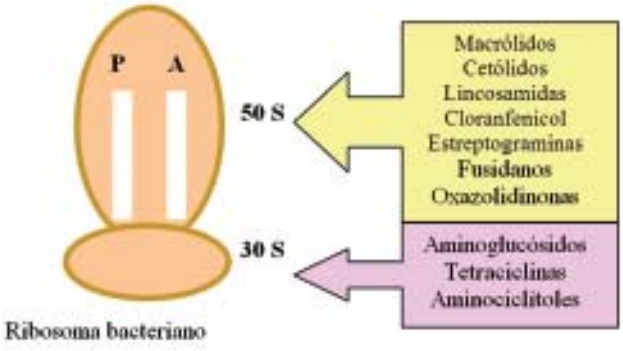


Fig. 23.8. Sitios de acción de antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica a nivel ribosomal.

A Sitio aminoacil o de entrada por donde se incorpora el ARNt
P Sitio peptidil o donador que contiene el ARNt unido a la cadena peptídica en crecimiento

Los macrólidos y al parecer las oxazolidinonas pueden impedir la reasociación de las 2 subunidades en la iniciación, y al igual que los fusídanos, bloquean la translocación durante la fase de elongación.

Las tetraciclinas interfieren con la unión del aminoacil ARNt al sitio A previniendo la introducción de nuevos aminoácidos a la cadena en formación.

El cloranfenicol y las estreptograminas y al parecer los cetólidos se unen al sitio de la enzima peptidil transferasa por tanto impiden la elongación al afectar la formación de enlaces peptídicos.

Los aminoglucósidos fijan el complejo ribosómico al codón de comienzo del ARNm y provocan lectura errónea del código del ARNm, lo que ocasiona la incorporación de aminoácidos incorrectos con la consiguiente formación de proteínas anormales o no funcionales.

Aminoglucósidos

En este grupo se encuentran la estreptomicina, neomicina, gentamicina, kanamicina, amikacina, dibekacina, netilmicina, tobramicina e isepamicina.

Farmacocinética. Las propiedades farmacocinéticas de los aminoglucósidos son similares. Se absorben mal por v.o. y para tratar infecciones sistémicas deben utilizarse por v.p. (i.m. o i.v.), pero por la i.v. se alcanzan concentraciones superiores. En el peritoneo, la cavidad pleural y las articulaciones se absorben bien, pero no se deben instilar en estas cavidades; también se absorben a través de la piel en pacientes con quemaduras.

Los aminoglucósidos al ser muy hidrosolubles, se distribuyen principalmente por el líquido extracelular; por esta razón, la dosis en los pacientes con exceso de líquido extracelular, por ejemplo en caso de edema o ascitis, se debe calcular el peso corporal total, pero en los obesos se debe basar en la masa corporal magra más 50 % de la masa grasa, ya que si se calcula por peso absoluto puede producirse una sobredosificación. La anemia tiende a elevar los niveles plasmáticos, sin embargo, en los pacientes con quemaduras se incrementa la eliminación de estos medicamentos y en aquellos que padecen de fibrosis quística los niveles plasmáticos disminuyen por lo que pueden requerir dosis más altas.

La unión de estos antimicrobianos a las proteínas plasmáticas es baja, las concentraciones en los tejidos y las secreciones son mucho menores que los niveles plasmáticos con excepción de la perilinfa ótica y el tejido cortical renal, que captan de modo

selectivo a los aminoglucósidos, lo que conduce a que en estos tejidos se alcancen concentraciones mayores que las plasmáticas. En presencia de inflamación se pueden conseguir niveles mayores que las concentraciones séricas en líquidos sinovial, pleural, pericárdico y peritoneal. En bilis los niveles equivalen de 25 a 75 % de los séricos y son menores en caso de obstrucción biliar.

La penetración de los aminoglucósidos en el ojo, el LCR y las secreciones respiratorias es escasa, incluso en presencia de inflamación. Cuando se administran dosis elevadas pueden incrementarse la penetración de estos fármacos en secreciones bronquiales, senos paranasales y parénquima pulmonar y reducir las concentraciones alcanzadas en el riñón. Si se emplean para tratar la meningitis, suele ser necesaria la inyección vía intratecal, además de la administración i.v para conseguir niveles adecuados en LCR.

Los aminoglucósidos se excretan sin ser metabolizados, en la orina mediante filtración glomerular. Todos ellos tienen la misma semivida en plasma de 2 a 3 h, la cual aumenta mucho en presencia de insuficiencia renal y en los ancianos. Para evitar la toxicidad, la dosis de mantenimiento de los aminoglucósidos se debe modificar en pacientes con insuficiencia renal (disminución de la dosis o prolongación del intervalo entre dosis). La vigilancia debe ser mayor en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, ya que sus parámetros farmacocinéticos pueden variar de un día a otro.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Todos los aminoglucósidos pueden producir nefrotoxicidad reversible y ototoxicicidad irreversible que se pueden evitar si se utilizan en tratamientos breves. Pueden causar bloqueo neuromuscular, parestesias y neuropatía periférica. Las dosis orales grandes de neomicina o de kanamicina, por ejemplo de 12 g/día, pueden producir un síndrome de malabsorción.

La neomicina y la kanamicina son más tóxicas que los demás aminoglucósidos y no se deben emplear por vía parenteral. Aunque la absorción v.o. es escasa, puede resultar suficiente para producir toxicidad en caso de administración prolongada, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

La estreptomicina es poco nefrotóxica. La gentamicina puede ser más nefrotóxica que la tobramicina, la amikacina y la netilmicina. La toxicidad renal es más probable con dosis elevadas, niveles sanguíneos altos o duración prolongada del tratamiento, así como en pacientes ancianos, en los que sufren enfermedad renal previa y en presencia de deshidratación, *shock* o tratamiento simultáneo con furosemida u otros fármacos nefrotóxicos. Otros factores de riesgo serían la obesidad debida a una sobredosificación y los pacientes que reciben estos fármacos y son sometidos a estudios contrastados.

En general es recomendable para indicarlos en cualquier paciente, evaluar siempre la función renal antes, realizar el cálculo del filtrado mediante fórmulas o nomogramas para decidir la dosis. La dosificación una vez al día (en oposición a las dosis diarias fraccionarias) parece reducir la frecuencia de nefrotoxicidad. Aunque la creatinina no detecta precozmente la lesión tubular, puede ser un indicador confiable de nefrotoxicidad si sus valores se incrementan de 15 a 50 % cuando no se pueden medir niveles séricos y no están disponibles otros estudios.

La estreptomicina y la gentamicina tienen más tendencia a producir daño vestibular, mientras que la amikacina y la netilmicina tienden a provocar mayor pérdida de la audición. La tobramicina afecta por igual a las funciones vestibular y auditiva. Los síntomas y signos de daño vestibular comprenden vértigo, náuseas, vómitos, nistagmo y pérdida de equilibrio. Al afectarse la rama coclear puede presentarse sensación de oido lleno, tinnitus y al inicio se pierde la capacidad de captar sonidos de alta frecuencia. La toxicidad sobre el octavo par craneal resulta más probable con la dosis alta, los niveles sanguíneos elevados o la duración prolongada del tratamiento, así como en pacientes ancianos, enfermos con insuficiencia renal, sujetos con problemas previos de audición e individuos que reciben ácido etacrínico, furosemida o bumetanida. La incidencia se estima entre 10 y 15 % de los pacientes tratados. Los pacientes que reciben aminoglucósidos durante más de 2 semanas o los que presentan factores conocidos de riesgo de ototoxicidad, deben ser seguidos mediante audiogramas seriados. No se deben utilizar estos fármacos en la gestante por la posibilidad de ototoxicidad fetal.

El bloqueo neuromuscular se produce porque impide la exocitosis del neurotrasmisor (acetil colina) y es especialmente probable en pacientes con miastenia grave o durante la anestesia. Para evitar esta reacción adversa, las inyecciones i.v. de aminoglucósidos se deben administrar siempre con lentitud (por lo menos 30 min) y estos fármacos no inyectarlos nunca en una cavidad corporal por el riesgo de paro respiratorio; en caso de presentarse se puede tratar administrando neostigmina o gluconato de calcio i.v.

Espectro antimicrobiano y usos. Solo se muestran activos contra bacilos aerobios gramnegativos y

estafilococos. La actividad frente a estreptococos (incluyendo neumococos) y contra anaerobios es muy escasa. Los aminoglucósidos se pueden usar en combinación con una penicilina en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica, estreptocócica y sobre todo enterocócica.

La neomicina y la kanamicina poseen espectro antibacteriano limitado y son más tóxicas que los demás aminoglucósidos. Estos 2 fármacos se deben limitar para uso v.o. o tópico (ojo u oído). Se emplean por v.o. para la preparación intestinal antes de la cirugía o en el tratamiento del coma hepático para reducir la población bacteriana gastrointestinal y, por tanto, la producción de amoníaco. Su uso tópico se debe limitar a pequeñas cantidades en áreas no extensas, dada la posibilidad de absorción y toxicidad subsiguiente.

La estreptomicina, la neomicina y la kanamicina no son eficaces contra *Pseudomona aeruginosa*, mientras que la gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina tienen buena actividad contra ese microorganismo. Siempre se debe añadir un aminoglucósido a un antibiótico betalactámico cuando se tratan infecciones graves por *Pseudomona aeruginosa*.

La estreptomicina tiene utilidad limitada a causa de la resistencia bacteriana. Se emplea en el tratamiento de la brucelosis, la tularemia y la peste. Se combina con isoniacida y rifampicina para tratar la tuberculosis, también se usa para tratar algunas infecciones por micobacterias no tuberculosas.

La gentamicina y la tobramicina son muy similares en su actividad antibiótica contra los bacilos gramnegativos, aunque la tobramicina es más activa contra *Pseudomona aeruginosa* y la gentamicina es más eficaz contra *Serratia marcescens*. En algunos hospitales ha aparecido resistencia de los bacilos gramnegativos a los dos. La amikacina y la netilmicina poseen el mismo espectro de actividad que la gentamicina y la tobramicina, pero la amikacina se muestra menos susceptible a la inactivación enzimática. La netilmicina, al parecer, ofrece pocas ventajas sobre los demás fármacos del grupo. La resistencia a la amikacina suele significar resistencia a todos los aminoglucósidos disponibles en la actualidad.

La gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina están indicadas en el tratamiento de infecciones graves por bacilos gramnegativos. La amikacina es muy útil en las infecciones causadas por estos microorganismos cuando son resistentes a la gentamicina y a la tobramicina, y probablemente se debe reservar para ser empleada en esos casos. No se recomiendan como monoterapia en infecciones pulmonares graves. La gentamicina se usa también como complemento de la penicilina o de la vancomicina en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica, enterocócica o por *Staphylococcus aureus*, y para la profilaxis de la endocarditis.

Presentación, vías de administración y dosis. Gentamicina (ámpulas de 20, 40, 80 y 240 mg) i.m. o i.v. (en infusión a pasar en 30 min) o vía i.t. Se administran a dosis de 1 a 1,7 mg/kg cada 8 h en los adultos y de 1 a 2,5 mg/kg cada 8 h en los niños. En la meningitis, la gentamicina se administra por vía i.t. a la dosis de 4 a 8 mg una vez al día en adultos y de 1 a 2 mg una vez al día en niños pequeños. La gentamicina se encuentra disponible también para uso tópico en cremas y colirios.

Amikacina (ámpulas de 100, 250 y 500 mg) i.m. o i.v, Se emplea a dosis de 15 mg/kg/día en dos dosis fraccionarias para los adultos y de 15 a 22,5 mg/kg/día dividida en 3 dosis para los niños, para la vía i.t. 0,1 mg/mL de LCR cada 24 h.

Kanamicina (ámpulas de 50 100, 1000 mg) v.o i.m. o i.v. Se administra se administra a dosis de 15 mg/kg/día cada 12 h para los adultos y de 15 a 22,5 mg/kg/día dividida en 3 dosis para los niños y por v.o. a dosis de 8 a 12 g/día en tomas fraccionadas.

Se ha evaluado con buenos resultados la administración de estos fármacos en una sola dosis completa al día (por ejemplo 5 mg/kg de gentamicina) en infecciones por bacilos gramnegativos, por ser menos tóxica que la pauta de dosis fraccionarias.

En los pacientes con función renal alterada. Se deben disminuir las dosis para minimizar el riesgo de reacciones ototóxicas y nefrotóxicas. Existen nomogramas para calcular las dosis sobre la base de la creatinina sérica o del aclaramiento de creatinina, pero no son exactos, ninguno proporciona información útil si la función renal es variable y se prefiere la medición de los niveles sanguíneos en días alternos o 2 días/semana. Si no es posible, la mejor estrategia consiste en administrar la dosis de carga usual y después una segunda dosis estimada mediante el uso de un nomograma.

Estreptomicina (bulbo de 1 g). Se administra por vía i.m. a dosis de 0,5 a 1 g cada 12 h en los adultos y de 10 a 20 mg/kg cada 12 h en los niños para infecciones distintas de la tuberculosis.

Neomicina (colirio, crema, ungüento y tabletas). Se encuentra disponible para uso tópico, v.o. y vía rectal y en forma de irrigación vesical. La dosis v.o. o rectal es de 1 a 2 g cada 6 h (Cuadro 23.2).

Cuadro 23.2. Aminoglucósidos

Su espectro antimicrobiano incluye a los gramnegativos y otros microorganismos como el estafilococo y el *Mycobacterium* TB
Acción bactericida
Absorción oral nula y distribución hística buena en el líquido extracelular y escasa a nivel hístico por ser fármacos muy hidrosolubles
La nefrotoxicidad y la ototoxicidad son los efectos adversos característicos
Requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal
No se deben indicar en la gestante por la posibilidad de ototoxicidad fetal

Tetraciclinas

A este grupo pertenecen la clortetraciclina, la tetraciclina, la demeclociclina, la oxitetraciclina, la doxiciclina, la minociclina y la limeciclina.

Farmacocinética. La aborción de estos antimicrobianos es variable después de la administración v.o. Se absorben 90 % o más de las dosis de doxiciclina y minociclina y alrededor de 60 a 80 % de las dosis de oxitetraciclina, demeclociclina y tetraciclina. La absorción de las tetraciclinas se ve disminuida con la presencia de los alimentos o de antiácidos que contienen Al, Ca y Mg, y por los preparados de hierro.

Penetran en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales incluyendo tejido pulmonar, prostático y aparato genital femenino. Sin embargo, los niveles en LCR no siempre son terapéuticos. La minociclina, posee elevada solubilidad en los lípidos, es la única tetraciclina que penetra en las lágrimas y la saliva a niveles suficientemente altos como para erradicar el estado de portador meningocóccico.

Las semividas plasmáticas oscilan alrededor de 8 h para la oxitetraciclina y la tetraciclina, de 13 h para la demeclociclina, de 14 a 22 h para la doxiciclina y de 11 a 33 h para la minociclina, esta última es la que tiene mayor afinidad por las proteínas plasmáticas.

Todas, excepto la doxiciclina, se excretan principalmente por la orina mediante filtración glomerular y sus niveles sanguíneos aumentan en presencia de insuficiencia renal. La doxiciclina se excreta principalmente con las heces. Todas las tetraciclinas son excretadas en parte con la bilis, lo que conduce a niveles biliares altos, y después se reabsorben parcialmente.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Cuando se administran por v.o. producen grados variables de reacciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, y pueden causar colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile* y superinfecciones por *Candida albicans*. La tromboflebitis es común en caso de administración i.v.

Pueden provocar tinción parda amarillenta de los dientes, hipoplasia del esmalte dental y anomalías del crecimiento óseo en los niños menores de 8 años y en los fetos de embarazadas tratada. Por lo tanto, las tetraciclinas se deben evitar después del primer trimestre del embarazo y en los niños. En los lactantes se ha descrito un cuadro de pseudotumor cerebral con aumento de la presión intracraneal y abombamiento de las fontanelas.

Todas las tetraciclinas tienen un efecto antianabólico y aumentan el catabolismo de las proteínas, lo que puede provocar empeoramiento de la uremia en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles sanguíneos excesivos originados por dosis elevadas, uso i.v. o insuficiencia renal, pueden provocar degeneración grasa aguda del hígado, sobre todo durante el embarazo.

La demeclociclina puede provocar diabetes insípida nefrogénica. Las tetraciclinas (en especial la demeclociclina) pueden causar fotosensibilidad. La minociclina causa vértigos y otros síntomas de ototoxicidad reversible. La doxiciclina tiene mejor tolerancia. Las tetraciclinas vencidas pueden causar síndrome de Fanconi.

Espectro antimicrobiano y usos. Son eficaces contra estreptococos, bacilos gramnegativos, *Rickettsias, Espiroquetas, Micoplasma, Chlamydia* y algunos protozoos. Alrededor de 5 % de las cepas de neumococos y hasta 25 % de las cepas estreptococos betahemolíticos del grupo A, se muestran resistentes a la tetraciclina. La minociclina es un antiestafilocócico potente, pero la enfermedad estafilocócica grave no se debe tratar con tetraciclinas. Los gonococos productores de penicilinasa son relativamente resistentes a la tetraciclina.La resistencia bacteriana a una tetraciclina indica resistencia probable a las demás.

Las tetraciclinas son de elección en el tratamiento, las infecciones por *Rickettsias, Chlamydias, Mycoplasma* y *Vibrio cholereae*, y como fármacos alternativos en las causadas por *Leptospiras* y *Actinomyces*, en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, la enfermedad de Lyme, la shigelosis, la brucelosis y el granuloma inguinal y la sífilis. Se utilizan en la infección del tracto urinario solo si la cepa es sensible y en el tratatamiento del acné.

La doxiciclina se utiliza en la quimioprofilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina, y la demeclociclina se emplea en el

tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Presentación, vías de administración y dosis. Tetraciclina (tabletas de 250 mg, suspensión de 125 mg/5 mL y bulbo de 100, 200 y 500 mg). Se emplea por v.o. a dosis de 250 a 500 mg en los adultos y de 25 a 50 mg/kg/día para los niños mayores de 8 años fraccionados en 4 tomas. Las dosis se deben tomar 1 h antes o 2 h después de las comidas. La inyección i.m. es muy dolorosa y se prefiere la vía i.v. para el tratamiento parenteral, se puede administrar i.v. a dosis de 250 a 500 mg (rara vez 1 g) cada 12 h en los adultos, y de 10 a 25 mg/kg/día en 2 a 3 dosis iguales para los niños mayores de 8 años. Estos fármacos se encuentran disponibles en forma de pomadas para uso oftálmico y otras aplicaciones tópicas.

Doxiciclina (comprimidos de 50 o100 mg) v.o. Se utiliza en los adultos a dosis de 200 mg en 2 dosis fraccionarias el primer día, y después 100 mg/día en una sola dosis diaria o dividida en 2 dosis; también se han usado 100 mg cada 12 h en todo el ciclo de tratamiento. En los niños mayores de 8 años se administran 4 mg/kg/día divididos en 2 dosis el primer día, y después 2 mg/kg/día en una sola dosis diaria o en 2 dosis fraccionarias; también se han empleado 4 mg/kg/día divididos en 2 dosis durante todo el ciclo de tratamiento. Se debe tomar 1 h antes o 2 h después de las comidas. La doxiciclina es la única tetraciclina que no requiere ajuste de la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Minociclina (comprimidos de 50 mg, cápsula de 100 mg) v.o. Se administra a dosis de 200 mg seguidos por 100 mg cada 12 h en los adultos. En los niños mayores de 8 años es de 4 mg/kg seguidos por 2 mg/kg cada 12 h (Cuadro 23.3).

Cuadro 23.3. Tetraciclinas

Amplio espectro antimicrobiano
Acción bacteriostática
Deben administrase 1 h antes o 2 h después de los alimentos
No indicar a gestantes, ni a niños menores de 8 años, ni a pacientes con insuficiencia renal

Aminociclitoles

La espectinomicina se administra por vía i.m. Se excreta por filtrado glomerular. Los efectos secundarios son raros, excepto las reacciones de hipersensibilidad y la fiebre.

Solo se emplea en el tratamiento de las infecciones gonocócicas y se debe reservar para pacientes que no pueden ser tratados con ceftriaxona o una fluoroquinolona, es eficaz para la uretritis, la cervicitis y la proctitis gonocócicas, pero no contra la faringitis gonocócica. Se presenta en frascos y ámpulas de 2 g y se utiliza una sola dosis i.m. de 2 g (40 mg/kg en niños prepuberales que pesan menos de 45 kg).

Macrólidos

Esta familia es numerosa (eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, azitromicina y claritromicina), pero solo se refieren en este texto las más utilizadas en la práctica asistencial.

Farmacocinética. Todos los macrólidos se absorben por v.o. La eritromicina y la azitromicina se pueden administrar también por v.p. La biodisponibilidad de la claritromicina se incrementa con los alimentos, pero la azitromicina debe ingerirse con el estómago vacío. Todas difunden bien en los líquidos corporales excepto el LCR. La claritromicina y la azitromicina alcanzan concentraciones adecuadas en macrófagos y polimorfonucleares. La claritromicina tiene una semivida en suero de 3 veces mayor que la eritromicina y la semivida de la azitromicina es mucho más larga, lo que permite su administración una vez al día. La claritromicina se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por la bilis y no requieren ajuste de la dosis en presencia de insuficiencia renal, la azitromicina no se metaboliza y requiere ajuste de la dosis.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La eritromicina causa con frecuencia trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea relacionados con la dosis. Esos efectos son menos comunes con la claritromicina y la azitromicina. La eritromicina no se administra por vía i.m. debido al dolor intenso de la inyección; puede causar flebitis en caso de administración i.v.

La ictericia colostásica representa un riesgo del estolato de eritromicina y, con menos frecuencia, del etilsuccinato de eritromicina. La ictericia suele aparecer después de 10 días de tratamiento, sobre todo en adultos, aunque puede comenzar antes si el fármaco se ha utilizado previamente.

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Se ha descrito afectación auditiva transitoria con escasa frecuencia, relacionada con el empleo i.v. de eritromicina o con dosis orales altas de estolato.

Espectro antimicrobiano y usos. Resultan eficaces contra los cocos grampositivos aerobios y anaerobios, a excepción de los enterococos, y contra los bacilos anaerobios gramnegativos. *Chlamydia*,

legionella pneumophila y otras especies de *Legionella*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Campylobacter*, *Treponema pallidum* y *Borrelia burgdorferi* son sensibles. Muchas cepas de *Staphylococcus aureus* se muestran ahora resistentes y no se debe emplear en las infecciones graves por este microorganismo.

La eritromicina ha sido considerada sustituto de elección para las infecciones por estreptococos del grupo A y neumococos cuando no se puede usar la penicilina. Sin embargo, los neumococos resistentes a la penicilina lo suelen ser también a la eritromicina, no se debe emplear para tratar la meningitis. La eritromicina se considera fármaco de elección para las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, en los portadores de *Corynebacterium diphtheriae* y para las infecciones por *Bordetella pertussis*. Aunque es eficaz contra los bacilos gramnegativos anaerobios, su actividad resulta mucho menor que la clindamicina.

La claritromicina y la azitromicina tienen un espectro de actividad antibacteriana similar a la eritromicina. Pero se diferencian de los restantes macrólidos en que poseen actividad aumentada contra *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* y patógenos intracelulares *Chlamydia* y *Legionella pneumophila*. Se muestran eficaces para tratar infecciones por *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA. Se emplean en las faringitis estreptocócica, en las exacerbaciones de neumopatía obstructiva crónica, en las uretritis o cervicitis, en las enfermedades venéreas y en las infecciones cutáneas.

La azitromicina se utiliza en una sola dosis para la cervicitis y la uretritis por *C. trachomatis*. Para la preparación intestinal antes de la cirugía se ha usado la eritromicina por v.o. en combinación con un aminoglucósido v.o. Debido a la intolerancia gastrointestinal a la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina se usan muchas veces como sustitutos aunque son mucho más caras.

Presentación, vías de administración y dosis. Eritromicina (tabletas de 250 mg, comprimidos de 500 mg, suspensión de 125 mg/5 mL, bulbo de 250 mg) v.o.e i.v en forma de base, estolato, etilsuccinato o estearato se puede administrar a dosis de 250 mg a 1 g cada 6 h en los adultos. Para los niños se emplean 30 a 50 mg/kg/día fraccionados en tomas cada 6 a 8 h.

Rara vez es necesario el tratamiento i.v., pero cuando se considera indicado, por ejemplo en la enfermedad de los legionarios, se prefiere la infusión continua; sin embargo, también es eficaz la infusión intermitente (en 20 a 60 min) a intervalos no mayores de 6 h. El lactobionato y el gluceptato de eritromicina se emplean por vía i.v. a dosis de 15 a 20 mg/kg/día fraccionados en 4 dosis (20 a 40 mg/kg/día en los niños). Se han empleado hasta 4 g/día en adultos con infecciones muy graves.

Claritromicina (comprimidos de 250 o 500 mg) v.o. Se utilizan dosis de 250 a 500 mg en los adultos y de 7,5 mg/kg en los niños dividida cada 12 h.

Azitromicina (comprimidos de 500 mg, suspensión de 100 mg/5 mL) v.o. Se emplea en los adultos a dosis inicial de 500 mg seguida por dosis diarias únicas de 250 mg los días 2 a 5 (en los niños, 10 mg/kg seguidos por 5 mg/kg los días 2 a 5). Se emplea una sola dosis de 1 g en los adultos con cervicitis o uretritis por chlamydias. Existe un preparado i.v. que se emplea a dosis de 500 mg/día como sustituto del tratamiento v.o (Cuadro 23.4).

Cuadro 23.4. Macrólidos

Su espectro antimicrobiano incluye a los grampositivos y a otros microorganismos como *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella,* etc.
Acción bacteriostática
La azitromicina puede indicarse una vez al día
En general son bien tolerados

Lincosamidas

En este se grupo se incluyen la lincomicina y la clindamicina

Farmacocinética. La lincomicina y la clindamicina se absorben por v.o. y se pueden administrar también por v.p. Tras la administración v.o. o v.p., estos fármacos se distribuyen bien en los líquidos corporales, excepto en el LCR. Alcanzan concentraciones terapéuticas en tejido óseo. Se metabolizan en el hígado. Son excretados principalmente por la bilis y no requieren ajuste de la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La clindamicina y la lincomicina pueden causar diarrea, en ocasiones grave. Puede aparecer colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile* y reacciones de hipersensibilidad.

Espectro antimicrobiano y usos. La lincomicina tiene un espectro de actividad similar a la clindamicina, pero es menos eficaz y tiene menor biodisponibilidad cuando se administra por v.o. Por lo tanto, resulta preferi-

ble la clindamicina. Son activas contra los cocos grampositivos aerobios, incluye estafilococos resistentes a penicilinas, con excepción de los enterococos, también son eficaces contra los anaerobios gramnegativos.

La clindamicina posee un espectro de actividad similar a la eritromicina, pero tiene escasa eficacia contra mycoplasma y actividad mucho mayor contra las bacterias anaerobias, en particular las especies de bacteroides (incluyendo *Bacteroides fragilis*). También es activa contra *toxoplasma* y *Pneumocystis* cuando se usa en combinación con otros fármacos. Se emplean en el tratamiento de la osteomielitis provocada por microrganismos sensibles. La clindamicina no se puede emplear en las infecciones del SNC.

Presentación, vías de administración y dosis. Clindamicina (cápsula de 75, 150 y 300 mg y ámpulas de 600 mg) v.o i.m. o i.v. Se utiliza por v.o. en dosis de 150 a 450 mg en los adultos y de 10 a 30 mg/kg/día en para los niños, dividida cada 6 h. La dosificación i.m. o i.v. es de 600 a 2 700 mg/día para los adultos y de 20 a 40 mg/kg/día para los niños fraccionados en 3 o 4 dosis.

Cloranfenicol

Farmacocinética. El cloranfenicol se absorbe bien por v.o. Para el tratamiento parenteral se debe emplear la vía i.v., ya que no se absorbe adecuadamente por vía i.m. El fármaco se distribuye ampliamente por los líquidos corporales y se obtienen concentraciones terapéuticas en LCR. El cloranfenicol es metabolizado en el hígado hasta glucorónido inactivo. Tanto el cloranfenicol como su metabolito glucorónido son excretados por la orina. Debido a su metabolismo hepático, el cloranfenicol activo no se acumula en el plasma de pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Puede causar dos tipos de depresión de la médula ósea: una dependiente de la dosis (reversible) que interfiere con el metabolismo del hierro. Es más probable que ocurra con dosis altas. En caso de tratamiento prolongado y en pacientes con enfermedad hepática: se eleva el hierro sérico y ocurre saturación de la capacidad de captación del hierro, disminuyen los reticulocitos y aparece vacuolización de los precursores eritrocitarios, anemia, leucopenia y trombocitopenia.

La otra más grave, aunque infrecuente, provoca anemia aplástica al parecer de causa idiosincrásica irreversible, ocurre en aproximadamente 1 por cada 25 000 pacientes tratados con cloranfenicol, se ha planteado su posible relación con tratamientos cortos e intermitentes, los síntomas pueden aparecer después de suspender el tratamiento. No se debe usar por vía tópica debido a que existe la posibilidad de absorción de pequeñas cantidades que, en raras ocasiones, pueden causar anemia aplástica.

Las reacciones de hipersensibilidad son infrecuentes. El uso prolongado de cloranfenicol puede conducir a neuritis óptica y periférica. Pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea y suprainfecciones.

El síndrome gris del recién nacido provoca cianosis, hipotensión y colapso cardiovascular, es con frecuencia mortal, guarda relación con niveles sanguíneos altos por incapacidad del hígado inmaduro para metabolizar el cloranfenicol, y puede aparecer con dosis estándar. Este antimicrobiano no se debe administrar a las mujeres durante el parto.

Espectro antimicrobiano y usos. Tiene un amplio espectro de actividad contra cocos y bacilos grampositivos y gramnegativos (incluso los anaerobios), *Rickettsia, Mycoplasma* y *Chlamydia*. El cloranfenicol es eficaz en la meningitis por cepas susceptibles de *Haemophilus influenzae*, meningococos y neumococos, pero se muestra relativamente ineficaz en la meningitis por *Escherichia coli* y otras enterobacterias.

El tratamiento con cloranfenicol se debe limitar a infecciones graves en las que los demás fármacos son menos eficaces o más tóxicos, debido a la posibilidad de anemia aplástica, una complicación poco frecuente pero potencialmente mortal.

El cloranfenicol es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de: la fiebre tifoidea y otras infecciones graves por salmonella; las meningitis por *Haemophilus influenzae*, meningococos y neumococos, cuando no se puede usar un antibiótico betalactámico; las infecciones graves por *Bacteroides fragilis* y la infección rickettsiósica que no responde a la tetraciclina o cuando no se puede emplear la tetraciclina.

Presentación, vías de administración y dosis. Cloranfenicol (grageas 250 mg, suspensión de 125 mg/5 mL, ámpulas de 1 g y colirio) v.o. e i.v. La dosis para los adultos y los niños es de 50 mg/kg/día v.o. o i.v. en dosis fraccionarias cada 6 h. En la meningitis, y a veces en otras infecciones graves, se emplean de 75 a 100 mg/kg/día en dosis fraccionarias. Para evitar el síndrome gris del recién nacido, los niños menores de 1 mes no deben recibir dosis mayores que 25 mg/kg/día inicialmente.

Estreptograminas

Estos fármacos (pristinamicina, virginamicina y quinupristín/dalfopristín) están relacionados estructuralmente con los macrólidos. La pristinamicina y la virginamicina se administran por v.o. El quinupristín/dalfopristín es una formulación que contiene 2 derivados de la pristinamicina para uso parenteral. El dolor y el eritema en el punto de infusión son los principales efectos adversos. También se ha descrito cefalea, alteraciones gastrointestinales, reacciones cutáneas y elevación reversible de las enzimas hepáticas.

El quinupristín/dalfopristín es activo contra las bacterias grampositivas, pero solo tiene efecto bacteriostático contra los enterococos. Se usa sobre todo para las infecciones por *E. faecium* resistente a la vancomicina y por estafilococos multirresistentes. Este fármaco se muestra efectivo contra *Streptococcus pneumoniae*, aunque solo es moderadamente activo contra *E. faecalis*. Se presenta en vial de 350 mg y se administra por vía i.v., habitualmente a dosis de 7,5 mg/kg cada 8 o 12 h.

Fusidanos

El ácido fusídico se utiliza por vía tópica en infecciones de piel y tejidos blandos, el fusidato de sodio se puede administrar por v.o. y se distribuye ampliamente por el organismo. Tiene un espectro reducido, principalmente para microorganismos grampositivos, es activo frente al *Staphylococcus aureus* aunque se utiliza asociado a otros antimicrobianos debido a la resistencia de algunas cepas. Se presenta en comprimidos de 250 mg que se emplean a dosis de 500 mg /día en los adultos y de 50 mg/kg/día en los niños.

Oxazolidinonas

Estos antimicrobianos sintéticos (linezolida y eperzolida) están formados por distintas moléculas sin relación química, pero con igual mecanismo de acción. La linezolida se absorbe rápido por v.o., también puede ser administrada por vía i.v., se distribuye ampliamente en tejidos bien prefundidos, presenta buena difusión en sudor, saliva, músculo, tejidos blandos, tejido óseo, aparato respiratorio y LCR, con un t ½ de 5 h, se metaboliza en el hígado y se elimina principalmente por el riñón.

Los efectos adversos más frecuentes reportados han sido cefalea, diarreas, naúseas y vómitos, tambien aparecen foliculitis, prurito, hipertensión, moniliasis y trombocitopenia, por lo que deben realizarse controles hematológicos periódicos, pero este efecto desaparece con la suspensión del medicamento. Tiene actividad frente a grampositivos incluyendo SARM, estafilococo coagulasa negativo enterococos y neumococos resistentes a vancomicina y anaerobios (*Bacteroides fragilis, C. perfringes, flavobacterium, peptococcus, peptostreptococcus* y *prevotellas*. También incluye al *Mycobacterium tubeculoso* resistente. Se presenta en comprimidos de 400 y 600 mg que se emplean a dosis de 800 a 1 200 mg/día divididos cada 12 h y en bolsas para infusión que contienen 200 mg/100 mL, 400 mg/200 mL, 600 mg/300 mL para ser administrados en infusión i.v. en 30 y 120 min.

Cetólidos

La telitromycina es un derivados semisintético de macrólidos de 14 átomos (eritromicina A). Son utilizados por v.o. con buena biodisponibilidad y excelente penetración intracelular son efectivos en la sepsis causada por gérmenes intracelulares (*Chlamydias*, *Legionelas*, *Micoplasmas*) y frente a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y anaerobios (exceptuando *Bacteroides fragilis*), con excelente efectividad frente a neumococos (incluyendo penicillin-resistente, macrólidos-resistentes y multirresistentes).

Su evaluación *in vitro* e *in vivo* contempla su uso en la neumonía de la comunidad, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la sinusitis.

La dosis recomendada: 800 mg en monodosis diaria de 5 a 10 días.

Alteran la síntesis o el metabolismo de los ácidos nucleicos

El ADN bacteriano se compone de un doble filamento de 1 300 µm de longitud y la bacteria promedio solo mide 2 µm, estos filamentos se enrollan formando "giros o dominios" y cada uno de ellos está ligado a un centro de ADN lo que reduce su tamaño.

La transferencia de información genética para la replicación del ADN bacteriano es un proceso complejo. En una de sus etapas, es necesaria la separación de las cadenas de ADN de forma que las bases queden expuestas y sirvan de patrón. La información genética contenida en el ADN se copia en el ARNm durante la transcripción para que pueda producirse la síntesis proteica.

La girasa del ADN es enzima (topoisomerasa II), que está presente en todas las bacterias y es esencial

para la supervivencia. Está compuesta de 4 subunidades (dos A y dos B), se piensa que las subunidades A se encargan de la separación, del desenrrollamiento y del sello del ADN de doble cordón, mientras que las B intervienen en el proceso de *super-enrollamiento* negativo (introduce una superhélice negativa); de tal forma que la molécula del ADN se vuelve compacta y biológicamente activa.

En otra etapa del proceso de la transcripción, el ARN polimerasa es la enzima encargada de añadir los ribonucleosidos trifosfatados de una hebra en crecimiento, según el producto resultante, esta enzima puede ser dependiente del ADN o del ARN.

Algunos antimicrobianos pueden interferir con estos procesos y se comportan como agentes bactericidas, por ejemplo:

1. Las quinolonas se ligan especifícamente a la subunidad *A* de la girasa y excepcionalmente a la B. Algunos autores plantean que inhiben particularmente la subunidad B. El resultado final es la inhibición de replicación o síntesis del ADN lo que produce la muerte bacteriana (actividad bactericida).
2. La rifampicina es un antibiótico que inhibe el ARN polimerasa dependiente del ADN y conduce así a la supresión de la síntesis o de la transcripción del ARN.
3. El metronidazol es una prodroga que al penetrar en los microorganismos anaerobios sufre una reducción, durante ese proceso se generan productos tóxicos que dañan al ADN.

Quinolonas

En la tabla 23.6 se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos.

Primera generación. Son las antiguas quinolonas utilizadas como antisépticos urinarios y en menor medida para tratar las sepsis intestinales por no alcanzar concentraciones suficientes en otros tejidos. Se administran solamente por v.o.

Segunda generación. Son las quinolonas monofluoradas, tienen un espectro antibacteriano mayor, semivida más larga y alcanzan concentraciones adecuadas para tratar infecciones extraurinarias. La ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina pueden administrarse tanto por v.o. como parenteral.

Tercera generación. Son bifluoradas o trifluoradas, su espectro se amplia a las bacterias intracelulares (*Chlamydia*, *Micoplasma* y *Micobacterias*) y a las anaerobias.

Cuarta generación. Tienen un núcleo triazolil pirrolico en el C7 que amplía su espectro y eficacia en infecciones respiratorias

Farmacocinética. Las de primera generación se administran solamente por v.o. El ciprofloxacino, ofloxacino, trovafloxacino y levofloxacino, pueden administrarse tanto por v.o. como parenteral. Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio pueden interferir con la absorción. Exceptuando al norfloxacino, que se absorbe mal por v.o., las demás fluoroquinolonas alcanzan niveles sanguíneos adecuados para el tratamiento de la infección sistémica. Después de la administración, experimentan una amplia distribución en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales. Las quinolonas son metabolizadas en cuantía variable por el hígado y excretadas con la orina. El tiempo de eliminación puede estar reducido en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Aproximadamente 5 % de los pacientes experimentan efectos secundarios gastrointestinales, por ejemplo náuseas, vómitos y anorexia. Son infrecuentes la diarrea, la leucopenia, la anemia y el exantema.

El lomefloxacino es la fluoroquinolona con mayor tendencia a causar fotosensibilidad.

Tabla 23.6. Clasificación de las principales quinolonas

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
Ácido nalidíxico	Norfloxacino	Difloxacino	Trovafloxacino
Ácido oxolínico	Enoxacino	Temafloxacino	Moxifloxacino
Ácido piromídico	Pefloxacino	Esparfloxacino	Gatifloxacino
Ácido pipemídico	Ciprofloxacino	Fleroxacino	Alatrofloxacino
Cinoxacino	Ofloxacino	Lomefloxacino	Oxifloxacino
Rosoxacino	Levofloxacino		Gemifloxacino

Se ha reportado de tendinitis relacionada con el uso de fluoroquinolonas. La nefrotoxicidad es rara.

En el SNC aparecen efectos secundarios en menos de 5 % de los pacientes que suele manifestarse por cefalea ligera, trastornos del sueño, sensación de inestabilidad y cambios de humor. Las convulsiones son raras, pero estos fármacos se deben evitar en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos u otras alteraciones del SNC.

Los estudios experimentales han demostrado que producen artropatía en animales jóvenes (perros de la raza Beagle, rata y mono). No todas son igualmente nocivas, la más dañina el ácido nalidíxico se ha utilizado en niños desde la década del 60, pero no se han realizado estudios de seguimiento por lo que un grupo de expertos ha limitado su uso en pediatría, mientras se realizan nuevas investigaciones. Las fluoroquinolonas se deben limitar a las infecciones donde los beneficios superen la probabilidad de efectos perjudiciales en niños y mujeres embarazadas.

En la unidad coordinadora de farmacovigilancia del CDF en Cuba se reportaron 413 reacciones adversas atribuidas a la ciprofloxacina en el 2006, de ellas 222 fueron consideradas leves, 183 moderadas y 8 graves.

Espectro antimicrobiano y usos. Las primeras quinolonas no son eficaces contra gérmenes grampositivos, *Pseudomona aeruginosa* y anaerobios; solo son activas contra las enterobacterias. Además, las bacterias tienden a desarrollar resistencia con rapidez frente a esos fármacos más antiguos, que solo se emplean para las infecciones del tracto urinario.

Las fluoroquinolonas son mucho más eficaces contra enterobacterias y también se muestran activas contra estafilococos, Pseudomona aeruginosa, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y algunos estreptococos. El ofloxacino, levofloxacino, grepafloxacino, trovafloxacino y esparfloxacino poseen la mayor eficacia contra los cocos grampositivos. Se ha descrito resistencia, en particular de *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. En general, la resistencia a una fluoroquinolona significa resistencia a todas ellas

Todas las quinolonas y fluoroquinolonas son útiles en las infecciones urinarias. Las fluoroquinolonas se muestran efectivas en la prostatitis bacteriana y la diarrea bacteriana, excepto la causada por *Clostridium difficile*; también son eficaces en el tratamiento de la gonorrea y el chancro blando. La ciprofloxacina puede utilizarse en la fiebre tifoidea y en infecciones intrabdominales. Excepto el norfloxacino, las fluoroquinolonas son útiles en las neumonías, las infecciones de piel y tejidos blandos y las osteomielitis causadas por bacterias susceptibles. El ofloxacino está aprobado para el tratamiento de las infecciones por *Chlamydia trachomatis*.

En pediatría se pueden utilizar en exacerbaciones de la fibrosis quística del páncreas, en pacientes con infecciones urinarias o en gastroenteritis por microorganismos multirresistentes, en la profilaxis o el tratamiento de infecciones en pacientes con cáncer, infecciones neonatales por microorganismos multirresistentes, infecciones del SNC y en la otitis crónica supurada.

Presentación, vías de administración y dosis. Se dispone de muchas quinolonas, pero solo se refieren las dosis de algunas.

Ácido nalidíxico (tabletas de 500 mg) por v.o. Se administra a dosis de 1 g en los adultos y de 55 mg/kg/día para los niños en 4 tomas fraccionarias cada 6 h.

Ciprofloxacino (comprimidos de 250 y 500 mg, frascos y ámpulas de100, 200 y 400 mg/100 mL) v.o i.v. Se utiliza en los adultos por v.o. a dosis de 250 a 750 mg cada 12 h y por vía i.v. a dosis de 200 a 400 mg cada 12 h.

Levofloxacino (comprimidos de 500 mg, frascos y ámpulas de 5, 25 mg/mL) v.o. e i.v. Se administra a dosis única de 250 a 500 mg (Cuadro 23.5).

Cuadro 23.5. Quinolonas

Su espectro antimicrobiano varía en dependencia del subgrupo
Acción bactericida
Con excepción de las quinolonas de primera generación, se distribuyen ampliamente por el organismo
Los efectos adversos más frecuentes se localizan en el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central
Su indicación en niños requiere de una valoración de la relación beneficio/riesgo

Rifamicinas

En este grupo se incluye la rifamicina, rifampicina, rifapentina, rifaxcimen y rifaximina.

Farmacocinética. La rifampicina se absorbe bien por v.o. y se distribuye de forma amplia en los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el LCR. Es metabolizada en el hígado y eliminada con la bilis; una proporción mucho menor se elimina con la orina, pero no es necesario modificar la dosis en presencia de insuficiencia renal. La tasa de absorción de la rifaximina es prácticamente nula.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. El efecto secundario más importante es la hepatotoxicidad. Pueden producirse náuseas, vómitos, pirosis y diarrea. Tiñe la orina, la saliva, el sudor, el esputo y las lágrimas con un tono naranja rojizo. Se han descrito anomalías del SNC como cefalea, somnolencia, ataxia y confusión. En ocasiones se producen exantema, fiebre, trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica, probablemente relacionados con hipersensibilidad. Se han descrito casos de insuficiencia renal atribuida a hipersensibilidad.

Espectro antimicrobiano y usos. Son sensibles la mayoría de los gérmenes grampositivos y gramnegativos (incluyendo la *Pseudomona aeruginosa*) y especies de *Mycobacterium*. Debido a la rápida aparición de bacterias resistentes, el empleo del fármaco se debe reservar para el tratamiento de las infecciones debidas a micobacterias (la tuberculosis, micobacterias atípicas y la lepra).

Se justifica el uso de la rifampicina como elección en la prevención de la meningitis por meningococos y *Haemophilus influenzae* tipo B en pacientes portadores. Puede ser útil combinada con una penicilina, cefalosporina o vancomicina en el tratamiento de la endocarditis y la osteomielitis estafilocócica. La adición de rifampicina a la eritromicina puede tener valor en el tratamiento de las infecciones por *Legionella*. El fármaco se emplea también con vancomicina en el tratamiento de la meningitis neumocócica.

Presentación, vías de administración y dosis. Rifampicina (cápsula de 300 y 600 mg, frascos y ámpulas de 600 mg) v.o. e i.v. Para eliminar el estado de portador meningocócico la dosis es de 600 mg en los adultos y 10 mg/kg en los niños (5 mg/kg cada 12 h en los lactantes menores de 1 mes). Dividido cada 12 h y durante 2 días.

Para eliminar el estado de portador de *Haemophilus influenzae* tipo *B* se administran 600 mg/día v.o en los adultos y 20 mg/kg/día v.o. para los niños (10 mg/kg/día durante 4 días para los lactantes menores de 1 mes). En una sola dosis diaria, durante 4 días.

En las infecciones estafilocócicas se han empleado 300 mg v.o. cada 12 h, junto con una penicilina, una cefalosporina o vancomicina. También se dispone de un preparado i.v. que se utiliza a las mismas dosis.

Nitroimidazoles

En este grupo se incluye el metronidazol, tinidazol, ornidazol y secnidazol.

Farmacocinética. El metronidazol se absorbe bien por v.o. La vía i.v. en general solo es necesaria para pacientes que no toleran el tratamiento v.o. Se distribuye de forma amplia en los líquidos corporales y penetra a concentraciones altas en LCR. El fármaco y sus metabolitos son excretados principalmente con la orina. En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario ajustar las dosis.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. El metronidazol puede causar sabor metálico y producir náuseas, vómitos, cefaleas, convulsiones, síncope y neuropatía periférica. Se ha descrito exantema, fiebre y neutropenia reversible, color oscuro de la orina. Se ha reportado efecto carcinogénico en ratones y ratas, aunque se desconoce el riesgo en los humanos.

Puede inducir una reacción tipo disulfiram tras la ingestión de alcohol, caracterizado por náuseas, vómitos cefalea, confusión, disnea, sudoración y dolor abdominal.

Espectro antimicrobiano y usos. El metronidazol solo es activo contra protozoos como *Giardia lamblia*, Entamoeba histolytica y Trichomonas vaginalis y contra bacterias estrictamente anaerobias. Se muestra eficaz en el tratamiento de la meningitis, abscesos cerebrales, endocarditis y septicemia por anaerobios susceptibles No es eficaz contra las bacterias aerobias o microaerófilas por tanto no es efectivo cuando se emplea solo en pacientes con abscesos pulmonares.

Se emplea para tratar infecciones por *Bacteroides* fragilis. Es un fármaco de elección en la colitis por *Clostridium difficile*. También se ha usado con éxito en la enfermedad de Crohn. Representa el fármaco de elección para la vaginosis bacteriana y en general en las infecciones intraabdominales y pelvianas por anaerobios. También se ha empleado para la profilaxis de infecciones relacionadas con la cirugía intestinal. Puede ser indicado en el tratamiento *Helicobacter pylori*.

Presentación, vías de administración y dosis. Metronidazol (tabletas orales de 250 mg, tabletas vaginal de 500 mg y frasco de 500 mg) v.o i.v tópico. En la infección bacteriana anaerobia la dosis v.o. es de 7,5 mg/kg cada 6 h. para adultos. La dosis i.v. es de 15 mg/kg seguidos por 7,5 mg/kg cada 6 h.

En los adultos con colitis por *Clostridium difficile* se emplea una dosis de 250 a 500 mg cada 6 u 8 h durante 7 a 10 días (para los niños 30 mg/kg/día en 3 o 4 tomas fraccionarias).

En la enfermedad de Crohn, los adultos han sido tratados mediante una dosis diaria v.o. de 800 mg en tomas fraccionarias.

Para la vaginosis bacteriana suelen administrarse 500 mg v.o. cada 12 h durante 7 días, aunque también se ha empleado con éxito el metronidazol tópico.

En la tricomoniasis, la dosis para los adultos es de 2 g (dosis v.o. única) o 500 mg cada 12 h durante 7 día; para la amebiasis se emplean 750 mg cada 8 h (35 a 50 mg/kg/día en 3 tomas fraccionarias para los niños) durante 10 día, y para la giardiasis se utilizan 250 mg cada 8 h (15 mg/kg/día divididos en 3 tomas al día para los niños) durante 7 días.

Secnidazol (compimidos de 500 mg y suspensión de 125 mg/5 mL) v.o. Se emplea un solo día de tratamiento, a la dosis de 1 g para los adultos y 30 mg /kg/día en los niños dividido cada 12 h.

Alteran la permeabilidad de la membrana

La membrana citoplasmática es la barrera de permeabilidad selectiva, por tanto controla la composición interna de la célula, tiene poca fuerza mecánica, está compuesta principalmente de lipoproteínas, en general es bastante similar a la de las células eucariotas.

La colistina y la polimixina B pertenecen al grupo de los polipéptidos, son antimicrobianos bactericidas, contienen grupos lipófilos y lipofobos que interactúan con fosfolípidos y penetran en la estructura de la membrana, alterando su permeabilidad, por lo cual causan escape de pequeñas moléculas como fosfatos y nucleósidos, del interior de la célula bacterina.

Polipéptidos

La polimixina B y la colistina (polimixina E) no se absorben por v.o. además son tóxicas. Se utilizan por vía tópica (oído, ojo, vejiga urinaria). Son activos contra bacilos aerobios gramnegativos, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa*, no son eficaces contra especies de *Proteus sp*. ni contra los gérmenes grampositivos.

Bloqueadores de la síntesis del ácido fólico

El ácido fólico es necesario para la síntesis de los ácidos nucleicos, del ADN y del ARN y por lo tanto, para el crecimiento y desarrollo de las células bacterianas, de ciertos protozoarios y de los mamíferos. La célula bacteriana, a diferencia de la célula de los mamíferos, no puede obtenerlo del medio en que se desarrollan y lo tienen que sintetizar intracelularmente. En la figura 23.9 se muestra la síntesis del ácido fólico Como se refiere a continuación algunos antimicrobianos pueden inhibirla:

1. Las sulfamidas inhiben la multiplicación de las bacterias al actuar como inhibidores competitivos del ácido PABA al que se parecen estructuralmente.
2. El trimetoprim (TMP) y otras diamonopirimidinas, como la pirimetamina, inhiben la enzima dihidrofolato reductasa y de este modo evitan la reducción del dihidrofolato hasta tetrahidrofolato.

Por separado estos antimicrobianos son bacteriostáticos, pero si se asocian son bactericidas debido al bloqueo secuencial de 2 pasos de la síntesis del ácido fólico.

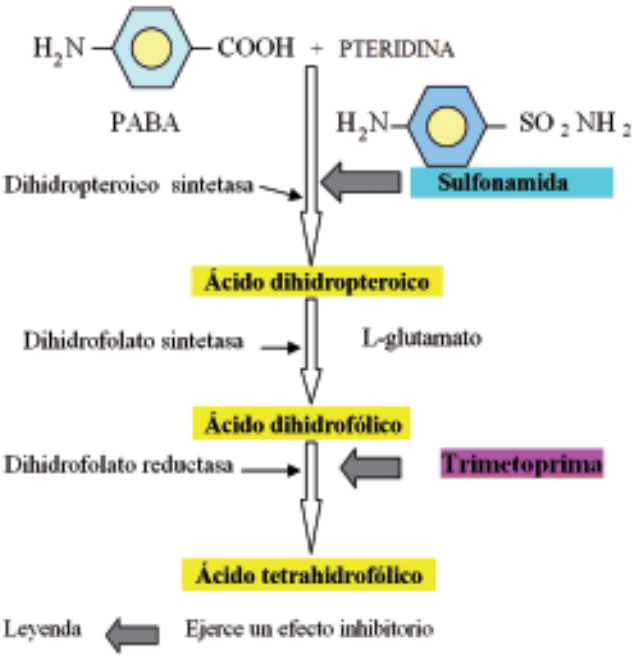


Fig. 23.9. Esquema de la síntesis del ácido fólico.

Sulfamidas

En la tabla 23.7 se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos.

Farmacocinética. La mayoría de las sulfamidas se absorben bien por v.o., sin embargo, la administración parenteral resulta difícil debido a que las sales solubles de sulfamidas son muy alcalinas e irritantes para los tejidos. Se unen con poca intensidad, de modo reversible y en grado variable a la albúmina sérica. Se distribuyen de forma amplia por todos los tejidos y se obtienen elevados niveles en el líquido pleural, peritoneal, sinovial, ocular y LCR, aunque estos fármacos ya no se utilizan para tratar la meningitis. Las sulfamidas son metabolizadas en el hígado hasta formas acetiladas y glucurónidos, que son inactivos desde el punto de vista terapéutico. La excreción tiene lugar sobre todo a través del riñón mediante filtración glomerular, con reabsorción y secreción mínimas en los túbulos.

Tabla 23.7. Clasificación de las sulfonamidas

De uso tópico	Escasamente absorbibles	Buena absorción
Sulfacetamida	Sulfaguanidina	Duración breve
Mafenide	Sulfasalacina	Sulfisoxazole
Sulfadiacina de plata	Ftalil sulfatiazol	Sulfadiacina
		Duración intermedia
		Sulfametoxazol (SMX)
		Duración prolongada
		Sulfadoxine

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La incidencia de efectos adversos es variable con las distintas sulfamidas, pero es frecuente la sensibilidad cruzada, comprenden anomalías gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea.

Se describen reacciones de hipersensibilidad, como vasculitis, enfermedad del suero, anafilaxia, exantemas, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson; este es más probable con las sulfamidas de acción prolongada que con las de acción corta.

Pueden provocar alteraciones hematológicas, como metahemoglobinemia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y alteraciones neurológicas, como neuritis periférica, insomnio y cefalea.

La administración de sulfamidas al final de la gestación puede causar ictericia nuclear (kerníctero) en el recién nacido, ya que estos medicamentos desplazan a la bilirrubina de la albúmina. Por tanto, no se deben administrar en estas situaciones.

La insolubilidad relativa de la mayoría de las sulfamidas, y en particular la de sus metabolitos acetilados, puede hacer que precipiten en los túbulos renales provocando cristaluria. A fin de evitar la cristaluria y el daño renal se deben elegir los análogos más solubles, como el sulfisoxazol y el sulfametoxazol, y el paciente debe permanecer bien hidratado. Estos medicamentos no se deben emplear en presencia de insuficiencia renal.

Otros efectos adversos. Comprenden hipotiroidismo, hepatitis, activación del lupus eritematoso sistémico quiescente y fotosensibilidad.

Espectro antimicrobiano y usos. Las sulfamidas son antimicrobianos bacteriostáticos Son activas contra la mayoría de los microorganismos grampositivos y muchos gramnegativos. Sin embargo, muchas cepas de una determinada especie pueden ser resistentes, la resistencia a una sulfamida indica resistencia a todas ellas. Su acción antibacteriana es inhibida por el pus.

El sulfisoxazol y el sulfametoxazol son fármacos importantes en el tratamiento de la infección del tracto urinario, también se emplean como sustitutos de la penicilina en la profilaxis de la fiebre reumática, la profilaxis contra cepas susceptibles de meningococos. La sulfadiacina se utiliza rara vez debido al riesgo de cristaluria. En la colitis ulcerativa (sulfasalacina), las quemaduras (sulfadiacina argéntica o mafenida). En combinación con la trimetoprima o con la pirimetamina se amplían sus aplicaciones clínicas. Junto con pirimetamina se emplea en la toxoplasmosis y en el paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente. Además están indicadas en la nocardiosis.

Presentación, vías de administración y dosis. Se dispone de muchas sulfamidas, pero solo se refieren las dosis de algunas de las más usadas.

Sulfisoxazol (tabletas de 500 mg) v.o. Se emplea a dosis de 1 g cada 4 a 6 h en los adultos (si se administra una dosis de carga, debe ser de 2 a 4 g). En los niños se utilizan 150 mg/kg/día fraccionados en 6 tomas; la dosis de carga, si se usa, es de 75 mg/kg.

Sulfametoxazol (tabletas de 500 mg) v.o. Se administra a dosis de 1 g cada 12 y 8 h en los adultos y de 25 a 30 mg/kg cada 12 h en los niños (la dosis de carga es de 2 g en los adultos y 50 a 60 mg/kg en los niños.)

Sulfadiacina se utiliza a las mismas dosis que el sulfisoxazol.

Sulfasalacina (comprimidos de 500 mg, supositoros de 500 mg) v.o. y v.r. Se emplea a dosis 2 a 4 comprimidos cada 6 u 8 h en adultos y 40a 60 mg/kg en los niños.

Sulfamidas tópicas. La sulfadiacina argéntica y la mafenida (crema) se usan por vía tópica para prevenir la infección de las quemaduras. La sulfacetamida tiene valor en el tratamiento de las infecciones oculares.

Diaminopirimidinas

En este grupo se encuentran la trimetoprima (TMP), la metioprima y la pirimetamina.

Farmacocinética. El TMP se absorbe bien por v.o. penetra bien en los tejidos y en los líquidos corporales, incluyendo el LCR y se excreta con la orina.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. El TMP causa reacciones adversas similares a las del SMX, pero con menos frecuencia. Las más comunes son náuseas, vómitos, exantema y deficiencia de folato (que puede provocar anemia macrocítica). Los pacientes con SIDA presentan una alta incidencia de efectos adversos, en especial exantema y neutropenia.

Usos. El TMP se ha empleado solo en pacientes alérgicos a las sulfamidas, sobre todo para tratar la prostatitis bacteriana crónica y para la profilaxis y el tratamiento de la infección del tracto urinario.

Presentación, vías de administración y dosis. La dosis para tratar la infección del tracto urinario en pacientes adultos es de 100 mg v.o. cada 12 h o 200 mg una vez al día.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) es una combinación fija en una proporción (1:5) de 2 fármacos con acción habitualmente bacteriostática. Ambos fármacos bloquean el metabolismo del ácido fólico en las bacterias y son mucho más activos juntos que por separado. Tienen caracteríticas farmacocinéticas similares.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Las reacciones adversas son las mismas enumeradas anteriormente para las sulfamidas y trimetoprima, pero aparecen con menos frecuencia.

Espectro antimicrobiano y usos. Esta asociación es activa contra la mayoría de los microorganismos grampositivos y gramnegativos, pero resulta ineficaz contra los anaerobios. La *Pseudomona aeruginosa* suele ser resistente. Es el fármaco de elección para tratar la neumonía por *Pneumocystis carinii* y en la profilaxis de esta infección en pacientes con SIDA, así como en niños y adultos con enfermedades malignas.

El TMP-SMX es efectivo en la infección del tracto urinario y en la profilaxis de esta infección en mujeres con episodios repetidos; tambien es eficaz en la prostatitis bacteriana crónica.

Está indicado en el tratamiento de la fiebre tifoidea, sobre todo cuando no se pueden emplear la ampicilina ni el cloranfenicol, en la shigelosis, en la diarrea por *Escherichia coli* enterotoxigénica, en las infecciones por *Nocardia*, en la otitis media y en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.

Presentación, vías de administración y dosis. TMP-SMX (tabletas de 160 mg de TMP y 800 mg de SMX u 80 mg de TMP y 400 mg de SMX, ámpulas de 80 mg de TMP y 400 mg de SMX). v.o. e i.v. La dosis v.o. usual en los adultos es de 1 o 2 tabletas, en dependencia de la presentración 2 veces al día; para los niños es de 8 mg/kg de TMP y 40 mg/kg de SMX al día en 2 tomas fraccionarias. Cuando el paciente no se puede tratar por v.o., se emplea parenteral, la dosis i.v. en niños y adultos es de 8 a 12 mg/kg de TMP y de 40 a 60 mg/kg de SMX, diariamente, dividida cada 6, 8 o 12 h, a pasar en 60 a 90 min.

El tratamiento con dosis única de 1 o 2 tabletas de doble concentración se ha empleado con éxito para la infección de las vías urinarias inferiores en mujeres. Para la profilaxis de la infección del tracto urinario se utilizan dosis menores: 40 mg de TMP y 200 mg de SMX en dosis nocturna.

En el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* se emplean dosis mucho más altas (20 mg/kg/día de TMP y 100 mg/kg/día de SMX en 4 tomas fraccionarias). Para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* se emplean 160 mg de TMP y 800 mg de SMX al día o 3 días por semana (en los niños, 5 mg/kg/día en 2 tomas fraccionarias diarias o 3 veces por semana) (Cuadro 23.6).

Cuadro 23.6. Sulfonamidas

Amplio espectro antimicrobiano
Su acción bacteriostática se convierte en bactericida cuando se asocia a otros bloqueadores de la síntesis del ácido fólico
Se distribuyen ampliamente por el organismo
Las reacciones gastrointestinales, hematológicas y las reacciones de hipersensibilidad constituyen los efectos adversos más frecuentes

Otros antibacterianos

Nitrofuranos

Entre estos se encuentran la nitrofurantoína, la nitrofurazona y la furazolidona.

Farmacocinética. La nitrofurantoína se absorbe bien por v.o., pero solo alcanza concentraciones urinarias elevadas. La furazolidona se administra también por v.o., pero no se absorbe y la nitrofurazona se utiliza por vía tópica.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Con la nitrofurantoína son frecuentes náuseas y vómitos (menos probables con la forma macrocristalina). Se han descrito fiebre, exantema y neumonitis por hipersensibilidad, así como fibrosis intersticial pulmonar progresiva.

También se han descrito leucopenia y hepatotoxicidad. Es posible la aparición de anemia

hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Se pueden producir parestesias seguidas por una polineuropatía grave si se mantiene el tratamiento, sobre todo en pacientes con deterioro de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal está contraindicada. La furazolidona provoca efectos similares.

Espectro antimicrobiano y usos. La nitrofurantoína es bactericida pero su mecanismo no se conoce, es activa contra *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, estafilococos y enterococos, pero las *Pseudomonas* y muchas cepas de *Proteus* se muestran resistente, Se utiliza por v.o. en el tratamiento o la profilaxis de la infección del tracto urinario.

La furazolidona tiene un espectro similar y es activa frente a giardia, se ha utilizado en el tratamiento de diarreas o enteritis.

Presentación, vías de administración y dosis. Nitrofurantoína (tabletas de 100 mg, bulbo de 180 mg/15 mL) v.o. e i.v. La dosis v.o. es de 50 a 100 mg cada 6 h para los adultos y de 5 a 7 mg/kg/día en 4 tomas fraccionarias para los niños. En las mujeres con infección del tracto urinario recurrente, una sola dosis por la noche de 50 a 100 mg puede disminuir el número de episodios.

Furazolidona. La dosis v.o. es de 40 mg/día para los adultos y de 30 a 60 mg/kg/día para niños menores de 1 año, 30 a 60 mg/kg/día para niños mayores de esa edad, divida en 4 tomas fraccionarias.

Interacciones

Una consideración importante relacionada con el tratamiento antimicrobiano, que no siempre se busca en la práctica asistencial, está dada por la posibilidad de que ocurran interacciones con otros fármacos que el paciente esté recibiendo simultáneamente.

Aunque sería ideal tratar al paciente con monoterapia, no siempre es posible, por lo que se hace necesario disponer de alguna información que permita buscar fármacos alternativos para evitar las interacciones medicamentosas. En la tabla 23.8 se resumen algunas de las más importantes.

Tabla 23.8. Interacciones frecuentes de algunos antimicrobioanos

Antimicrobiano con	Efecto
Aminoglucósidos	
Anfotericina B, ciclosporina A y vancomicina	↑Nefrotoxicidad
Betalactámicos	Inactivación en fase farmacéutica y efecto sinérgico en farmacodinámica
Agentes bloqueadores de la transmisión N-M	↑ Apnea por efecto aditivo
Carboxi y ureidopenicilinas	↓ Actividad de aminoglucósidos
Diuréticos de ASA	↑ Ototoxicidad
Medio ácido	Inactivación del aminoglucósido
Aminopenicilinas	
Alimentos	↓ Absorción de ampicilina
Alopurinol	↑ Rash
Anticoagulantes orales	↑ Tiempo de protombina
Cefalosporinas	
Alimentos	Retardo de absorción por vía oral
Alcohol etílico	Reacción tipo disulfiram*
Anticoagulantes orales, trombolíticos y antiagregantes	↑ Efecto anticoagulante
Diuréticos del ASA	↑Nefrotoxicidad y ototoxicidad
Ciprofloxacina y enoxacina	
Teofilina	↑ Concentración y toxicidad de la teofilina
Metronidazol	Convulsiones
Cloranfenicol	
Alcohol etílico deshidrogenasa	↑ Efecto del alcohol por inhibición de la enzima aldehído

Tabla 23.8. Continuación

Antimicrobiano con	Efecto
Anticoagulantes orales	↑ Efecto anticoagulante
Fenitoína	↑ Concentraciones y toxicidad de fenitoína
Sulfonilureas	Hipoglucemia
Fluoroquinolonas todas	
Cationes (Ca, Mg, Fe, Zn y Al)	↓ Absorción por vía oral
Cimetidina	↑ Concentración del antimicrobiano
Ciclosporina A	↑ Nefrotoxicidad
Sucralfato	↓ Absorción por via oral
Warfarina	↑ Efecto anticoagulante
Macrólidos	
Carbamacepina	↑ Concentraciones de carbamacepina
Ciclosporina A	↑ Nefrotoxicidad
Cloranfenicol y lincosaminas	Efecto antagónico
Digoxina	↑ Concentraciones de digoxina
Teofilina	↑ Concentraciones de teofilina
Terfenadina, astemizol y loratadina	Arritmias
Metronidazol	
Alcohol etílico	Reacción tipo disulfiram
Cimetidina	↓ Metabolismo hepatico del metronidazol
Ciprofloxacina	Convulsiones
Anticoagulantes orales	↑ Efecto anticoagulante
Fenobarbital	↓ Concentraciones del metronidazol
Oxacilina	
Alcohol etílico	↑ Excreción de la Oxacilina
Penicilinas todas	
Probenecid	↓ Excreción de las penicilinas
Sulfonamidas	
Alcohol etílico	↑ Toxicidad del alcohol
Ciclosporina A	↓ Concentraciones y de la ciclosporina
Fenitoína	↑ Concentraciones de fenitoína
Warfarina	↑ Efecto anticoagulante
Sulfonilureas	Hipoglucemia
Tetraciclinas	
Alimentos	↓ Absorción y efecto por vía oral
Alcohol etílico	↓ Efecto de la doxiciclina
Anticonceptivos	↓ Eficacia del anticonceptivo
Anticoagulantes orales	↑ Efecto anticoagulante
Cationes (Ca, Mg, Fe, Zn y Al)	↑ Absorción y efecto por vía oral
Barbitúricos, carbamacepina y fenitoína	↓ Concentración de doxiciclina
Digoxina	↑ Concentración y toxicidad de digoxina
Metoxiflurano	Nefrotoxicidad grave
Medio ácido	↑ Actividad antimicrobiana
Trimetoprim	
Azatioprina	Mayor incidencia de leucopenia
Dapsona	↑ Metahemoglobinemia
Vancomicina	
Aminoglucósidos	Efecto sinérgico pero puede aumentar nefrotoxicidad
Bloqueadores de la transmisión N-M	↑ Bloqueo N-M
Medio ácido	Inactivación del antimicrobiano

* Cefamandol, cefoperazona, cefmetazol y cefotetán.

Independiente de su relevancia clínica, se debe siempre tenerlas en cuenta para poder prevenirlas; por ejemplo, en los casos que se utiliza la v.o. y los alimentos pueden modificar la absorción, o cuando se incorporan varios fármacos a soluciones para infusión que no deben mezclarse porque pueden inactivarse o cuando el pH de la solución no es compatible.

En otras ocasiones la asociación de fármacos antisecretores como el omeprazol y subcitrato de bismuto incrementan la efectividad de la amoxicilina, metronidazol, claritromicina o tetraciclina antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica causada por *Helicobacter pylori.*

A veces esta información resulta contradictoria y confunde por, ejemplo la asociación de betalactámicos con aminoglucósidos es desde el punto de vista farmacodinámico sinérgica y está justificada en la práctica clínica. Sin embargo, se ha demostrado que los aminoglucósidos son inactivados in vitro (fase farmacéutica) por las penicilinas antipseudomonas como la ticarcilina. Se plantea que en los pacientes con insuficiencia renal, la inactivación puede presentarse cuando reciben estos fármacos al mismo tiempo; al estar afectada la excreción, aumentan las concentraciones y el lapso de tiempo para que ocurra la interacción lo que reduce la eficacia del tratamiento.

Algunos antimicrobianos como los carbapenémicos, cefoxitina, cefotaxima, cefuroxima y clavulánico se comportan como inductores enzimáticos de las betalactamasas, por tanto no se deben indicar ni previa, ni conjuntamente con aquellos que son susceptibles de ser destruidos por esas enzimas.

En muchas ocasiones a los pacientes les interesa conocer si el consumo eventual o habitual de alcohol etílico les afecta un tratamiento antimicrobiano, aunque en el cuadro se han señalado los fármacos que al ser asociados con bebidas alcohólicas provocan reacciones más intensas; en ningún caso es recomendable la administración simultánea. Debe tenerse en cuenta que el etanol tiene un efecto inhibidor enzimático cuando la ingestión es aguda, mientras que se comporta como inductor enzimático en el alcoholismo crónico, lo que produce respectivamente aumento o reducción de las concentraciones séricas de los fármacos con los cuales se asocia y por tanto incrementa la toxicidad o reduce la eficacia del tratamiento.

Resistencia

En este capítulo no se puede dejar de señalar un fenómeno que por su importancia es el centro de atención de muchos investigadores: la resistencia de los microorganismos (Fig. 23.10), por lo que se mencionan algunas particularidades relacionadas con los mecanismos más comunes, tendiendo en cuenta que la prevalencia y destacar que la prevalencia de cada uno de ellos, puede variar en dependencia del agente causal o de la familia de antimicrobianos que se trate (Tabla 23.9).

Es importante además conocer que con bastante frecuencia los microorganismos utilizan simultáneamente varias modalidades de resistencia (Fig. 23.11) (*Staphylococcus aureus*) y que un antimicrobiano puede ser afectado por todos los mecanismos (Fig.23.12) (aminoglucósidos), aunque algunos están más diseminados que otros.

Esto puede explicarse en parte, si se tiene en cuenta que la estrategia que utilizan las bacterias para enfrentar a los antimicrobianos, por lógica no debe influir negativamente en sus funciones esenciales; es decir no debe autodañarlas, por ejemplo al alterarse la permeabilidad para impedir la entrada del fármaco, también puede afectarse la entrada de otras sustancias útiles para la bacteria. Sin embargo el *bombeo* o reflujo del medicamento hacia al exterior de la célula bacteriana es al parecer un mecanismo de resistencia mucho menos dañino para ellas.

Por otra parte, la modificación de la estructura del sitio *diana* para obstaculizar la unión del antimicrobiano a este, puede perjudicar procesos enzimáticos importantes para el desarrollo de la bacteria. Una opción muy usada por los microorganismos consiste en producir enzimas permanentes (constitutivas) o transitorias (inducibles), que se encargan de inactivar o destruir al fármaco antes que interactúe con su sitio de unión en la célula bacteriana. Sin dudas, este mecanismo es muy eficiente, ya que perjudica fundamentalmente al medicamento sin dejale secuelas a la bacteria. Se pueden citar como ejemplos a las enzimas adenilantes, fosforilantes o acetilantes que afectan a los aminoglucósidos, el cloranfenicol: acetiltransferasa para cloranfenicol y las betalactamasas en los betalactámicos.

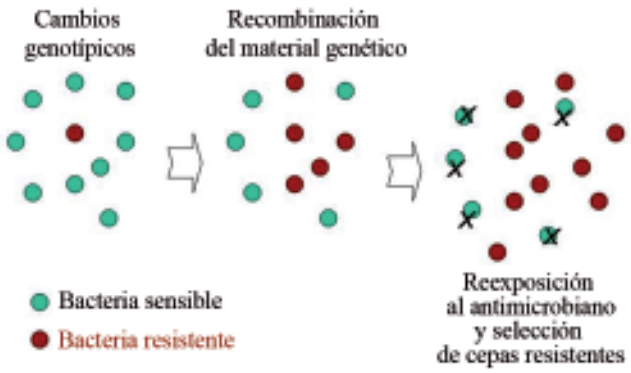


Fig. 23.10. Aparición, incremento y diseminación de la resistencia bacteriana.

Tabla 23.9. Mecanismos de resistencia utilizados por diversos microorganismos

Reducción de la permeabilidad	
Enterobacter y *Pseudomona aeruginosa*	Betalactámicos, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos, quinolonas, sulfonamidas
Staphylococcus aureus RV	Vancomicina
Expulsión o reflujo activo	
Escherichia coli	Tetraciclinas
Modificación enzimática del antimicrobiano	
Staphylococcus aureus, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *E. faecalis*, etc	Betalactámicos
Staphylococcus aureus, *Pseudomona aeruginosa* y enterococos	Aminoglucósidos
Staphylococcus aureus, enterobacterias	Macrólidos
Sitio de acción alterado	
Staphylococcus aureus RM	Isoxazoxilpenicilinas
E. faecium, *Staphylococcus aureus* RM, *Streptococus pneumoniae*, Bacteroides fragilis,	Macrólidos
Enterobacter, *Staphylococcus aureus*	Quinolonas
Neisseria gonorrhoeae, Streptococo sp.	Tetraciclinas
Escherichia coli, Staphylococcus aureus	Rifampicina
Enterobacter y *Moraxella catarrhalis*	Sulfonamidas y trimetoprim

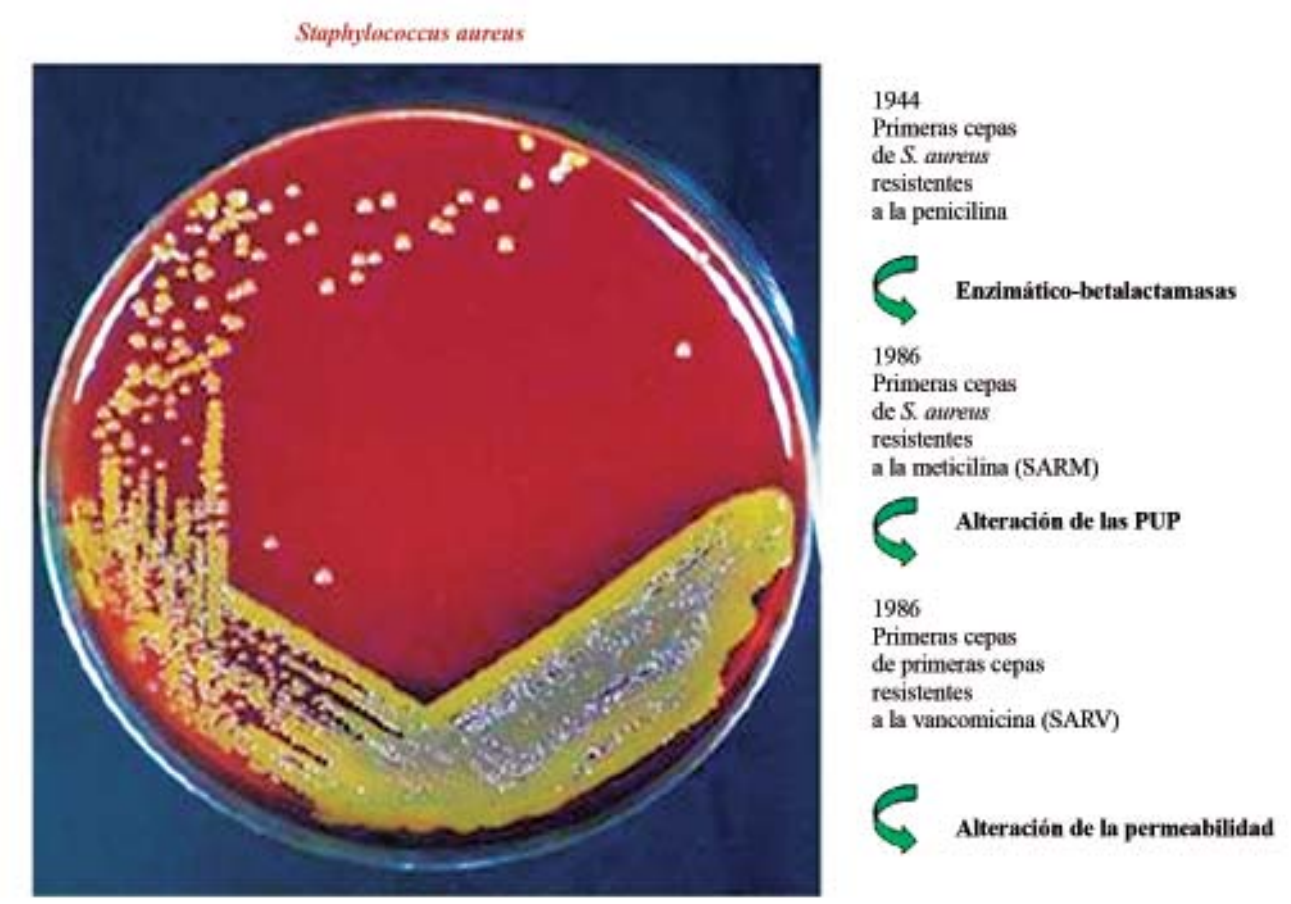


Fig. 23.11. Mecanismos de resistencia utilizados por el *Staphylococcus aureus*.

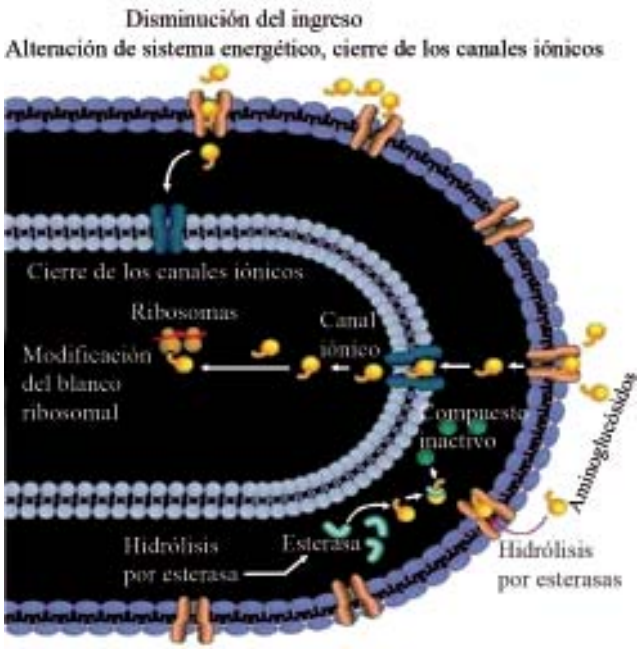


Fig. 23.12. Mecanismos de resistencia de las bacterias frente a los aminoglucósidos.

De los mecanismos mencionados, quizás el último sea el más fácil de revertir, ya sea modificando la estructura básica del antimicrobiano para originar nuevas moléculas más estables a la acción de las enzimas; estrategia que dio lugar al surgimiento de las cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenémicos, en los betalactámicos y a la netilmicina, la amikacina dentro de los aminoglucósidos; o atacando las enzimas sin modificar el fármaco, lo que permite proteger y recuperar este; es decir sin ser nuevos se comportan como tal, por ejemplo las asociaciones con los IBL, pero incluso hay estudios que han demostrado resistencia a estas asociaciones.

Es importante evitar la aparición de la resistencia, disponer de antimicrobianos de reserva y protegerlos para enfrentar con éxito las infecciones graves provocadas por microorganismos multirresistentes. Debe tenerse presente que desde el descubrimiento hasta la comercialización de un nuevo medicamento transcurre aproximadamente 10 años, mientras que las bacterias producen sus variedades resistentes en períodos más cortos y económicos.

En la medida que se incrementa el conocimiento de la biotecnología molecular de los microorganismos patógenos y de la cascada inmunológica, los científicos han identificado interesantes posibilidades terapéuticas en el campo de las enfermedades infecciosas.

Sin abandonar las estrategias que hagan más difícil la resistencia bacteriana o que estimulen la respuesta inmune del huésped. Además de mantener los mecanismos regulatorios que permitan controlar el cumplimiento de las políticas de antibióticos a nivel de país, hospital o comunidad.

Mientras se buscan nuevas posibilidades o se desarrollan algunas que están en fase experimental o de ensayo clínico, se deben utilizar, racionalmente, a los antimicrobianos, no se puede olvidar que una vez hecho el diagnóstico de cualquier enfermedad infecciosa, que implique el uso de estos fármacos, para su selección adecuada debe basarse en las siguientes premisas:

1. Identificar el agente etiológico.
2. Determinar fármacos de elección y alternativas.
3. Tener en cuenta la resistencia local del microorganismo según mapas microbiológicos.
4. Considerar las características individuales de cada paciente.
5. Valorar eficacia, tolerancia y costo del antimicrobiano.

Bibliografía

Acuña. L.G. (2003): "Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será". Rev Chil Infect; 20 (Supl 1): S7 -S10.

Awent. P.W. (2002): "Linezolid: Its role in the treatment of grampositive drug resistant bacterial infections". Am Fam Physician;65(4):663-70.

Bryskier, A. (2000): "Ketolides-Telilhromycin an example of a new class of antimicrobial agents". Clin Microbiol Infect;6(12):661-9.

Cardellá Hernández, (1999): "Componentes celulares y genética molecular". En Bioquímica médica. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, tomo II, pp. 522-32.

Chanbers, H.F. (2001): "Quimioterapia de las enfermedades microbianas". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. MéxicoDF. 10ma. ed., pp..1159-1288.

Chadwick, P.R. (2000): "Glycopeptide resistance in Staphylococcus aureus". J Infect;40(3):211-7.

CDF -Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (2006): Informe anual. La Habana.

Craig, W.A. (2000): "Temas del futuro de la resistencia antimicrobiana"

Enf Infec Microbiol; 20 (5): 172-177.

Dancer, S.J, A. Robb, A. Crawford, A. Morrison (2003): "Oral streptogramins in the management of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections". J Antimicrobial Chemother;51:731-5.

Grupo MSD (2000): "Fármacos antibacterianos". Merck Sharp & Dohme de España. SA. INTERNET (http:www.msd.es/publicaciones/mmerck/MM-13-153.htm) .

Harwell, J.L. (2000): "The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy and prevention". Chest;117(2):530-41.

Heffelfinger, J.D., S.F. Dowell, J.H. Jorgensen, et al. (2000): "Management of community-adquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistance S. pneumoniae Therapeytic Working Group". Arch Intern Med; 160: 1399-408.

Karch, A.M. (2000): Chemotherapeutic agents en focus on nursing pharmacology. Ed Lippinott .Cap 7 Parte 2. p.55-92

Larrondo, M.H. (2000): "Amoxicilina/sulbactam. Alternativa terapéutica en las infecciones respiratorias extrahospitalarias" Acta Médica;9(1-2):96-100.

Linares. B.A. (2002): Temas de antimicrobianos. 1ra. edición. Colección Salud y Sociedad. Colombia. Ediciones Universidad Simón Bolivar.

Luna, C.M., J. Ramírez, et al. (2001): "Recomendaciones ALAT sobre neumonía adquirida en la comunidad". Arch bronconeumol; 37: 340-48.

Llancaqueo, V.A. (2002): "Cetólidos, una nueva generación de antimicrobianos". Rev Chil Infect;19 (Supl 3): S231-S236.

Mensa, J. (2001): Infecciones en urgencias. Editorial Antares SCP. España, era. ed., pp. 332 -333.

Mella, M.S, A.M. Sepúlveda, R.G. González, T.H. Bello, Y.M. Domínguez, Z.R. Zemelman y G.C. Ramírez (2004): "Aminoglucósidos-aminociclitoles: características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia". Rev Chil Infect; 21 (4): 330-338.

Mensa, J., E. García-Vázquez y J. Vila (2003): "Macrólidos, cetólidos y estreptograminas". Enferm Infecc Microbiol Clin;21(4):200-8.

Morejon, G.M., D.R. Salud y B.M. Cué (2003): "Nuevos antimicrobianos". Rev Cubana Farm;37(2).

Peña, M.M. (2002): "Generalidades de la quimioterapia antimicrobiana". En Farmacología general. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana, pp.179.

Pigrau, C. (2003): "Oxazolidinonas y glucopéptidos". Enferm Infecc Microbiol Clin;21(3):157-65.

Priest, P., P. Yudkin, C. Mc Nulty y D. Mant D. (2001): "Antibacterial prescribing and antibacterial resistance in English General Practice: cross sectional study". Brit Med J; 323: 1037-41.

Powell, K.R. (1998): "Bacteriemia y septisemia". En Behrman, R.E., R.M. Kliegman, A.M. Harbin. Eds. Nelson Tratado de Pediatria 15ava. ed. Editorial Interamericana Mc. Graw-Hill, 15th ed., 881-84.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Basic principles of chemotherapy in pharmacology. Editorial Churchill Livinston, Londres, 4ta. ed., pp. 648-63.

Sweetman, S.C. (2005): Antibacterials martindale. The complete drug reference. ED Pharmaceutical Press, 34 ed., pp. 116-277.

WHO (2001): "Global strategys for containment of antimicrobial resistance". Rev Panam Salud Pub;10 (4): 285-289.

Yagüe, A.(2000): "Variabilidad en la prescripción de antibióticos". Enferm. Infecc. y Microb Clin; 20: 78-84.

Zacca, P.E. (2002): "Series de tiempo". Morbilidad en temas de estadística de salud. Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP. La Habana, pp. 233-254.

Zhanel, G.G. (2001): "Ketolide: focus on respiratory tract infections". Drug;61(4):443-98.



Capítulo 24

Infecciones por micobacterias

Migdalia Rodríguez Rivas

Micobacterias: tuberculosis y lepra

Entre los agentes biológicos más difíciles de combatir y que afectan al ser humano se encuentran las micobacterias; la necesidad de tratamientos prolongados y la combinación de varios medicamentos así lo demuestran. Se produce con frecuencia resistencia a las drogas, por lo que estas enfermedades se convierten en verdaderos problemas de salud. La tuberculosis y la lepra son ejemplos de estas afecciones.

Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que en los últimos años ha tenido en el mundo un incremento importante, y ha vuelto a surgir como problema sanitario de primera magnitud. La emergencia o reemergencia de esta y otras enfermedades afecta a países desarrollados y en vías de desarrollo; influenciado por factores sanitarios como el SIDA, factores socioeconómicos y factores de diversa índole. Aproximadamente, la tercera parte de la población mundial ha sido infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*, se calcula que de 8 a 10 millones de casos nuevos activos aparecen cada año y que más de 3 millones de enfermos mueren anualmente por esa causa. En Cuba se inició un programa de control de la tuberculosis en el año 1962, con el cual se ha logrado un control importante de la enfermedad, pero como parte del contexto mundial también ha experimentado en los últimos tiempos un alza de la afección.

Concepto y fisiopatología

La TB es una enfermedad producida por el *Mycobacterium tuberculosis* que afecta principalmente los pulmones (TB pulmonar) aunque puede afectar otros órganos (TB extrapulmonar). Cursa con un período prolongado de latencia entre la fase de infección y la de enfermedad. El agente causal es un bacilo aerobio estricto, ácido-alcohol resistente y parásito intracelular facultativo que tiene al hombre casi como su único reservorio.

Esta enfermedad se transmite fundamentalmente mediante aerosolización de las secreciones respiratorias contaminadas. La proximidad del contacto y la infectividad de la fuente son determinantes para el contagio. No todos los individuos infectados desarrollan la enfermedad activa. La infección primaria se presenta en la primera exposición al bacilo tuberculoso y se inicia con la multiplicación del bacilo en los alvéolos pulmonares (foco de Ghon). A través de los vasos linfáticos drenan los bacilos hacia los ganglios linfáticos hiliares y se forma junto al foco de Ghon el complejo primario. Desde este sitio, los bacilos pueden diseminarse por la sangre hacia el resto del organismo.

Clasificación

La TB es una enfermedad que requiere ser tratada con un esquema de varias drogas por la resistencia que presenta su agente causal. Además, precisa de larga duración para poder eliminar todas las poblaciones bacilares. Los medicamentos que se emplean básicamente (fármacos de primera línea) son isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Se han utilizado otras drogas como la estreptomicina, rifabutina, tiacetazona, etionamida, ofloxacina, ciprofloxacina, kanamicina, claritromicina y capreomicina, cicloserina, y se estudian los derivados de quinoxalina y algunas fenotiacinas por la utilidad potencial en el tratamiento de la enfermedad.

Fármacos

Isoniacida

La hidracida del ácido isonicotínico fue descubierta en 1952, aunque ya desde 1945 se investigaba en el tema.

Acciones farmacológicas. Es tuberculicida y tuberculostática. Actúa sobre bacilos en crecimien-

to activo en cavernas y algo más débilmente sobre los que crecen más lento dentro de los macrófagos, o sea, sobre los bacilos intracelulares y extracelulares.

Resistencia. Aparece cuando se utiliza como monoterapia por incapacidad del medicamento para ser captado y penetrar al bacilo.

Mecanismo de acción. Inhibe la biosíntesis de ácidos micólicos, que son constituyentes fundamentales de la pared bacilar. Se combina con una enzima de la micobacteria que provocan desorganización del metabolismo celular.

Farmacocinética. La absorción es buena cuando se administra por v.o. Presenta una distribución amplia, atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. El aspecto más significativo está determinado por la existencia de individuos que metabolizan la droga en forma rápida (acetiladores rápidos) o lenta (acetiladores lentos) (Fig. 24.1). Estas diferencias están determinadas genéticamente y tienen repercusión fundamentalmente en la aparición de toxicidades en los pacientes que reciben el medicamento. El fármaco se excreta por vía renal y hepática, y su t½ se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática. Se elimina con la hemodiálisis.



Fig. 24.1. Acetilación de la isoniacida.

Las principales características farmacocinéticas aparecen resumidas en la tabla 24.1.

Efectos indeseables. Frecuentes. Hipersensibilidad, fiebre, erupciones cutáneas; neuritis periférica por agotamiento de la piridoxina, causada por el bloqueo de la enzima piridoxal fosfoquinasa. Puede prevenirse con la administración conjunta de la vitamina y es más frecuente en acetiladores lentos, así como en ancianos alcohólicos y diabéticos.

Hepatotoxicidad con aumento de transaminasas e ictericia; es más frecuente en los acetiladores rápidos.

Menos frecuentes. Neuritis óptica y atrofia retiniana.

Reacciones hematológicas. Agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, anemia por déficit de vitamina B6, anemia por déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y metahemoglobinemia. Síntomas artríticos, linfadenopatía, vasculitis, reacción lupoide.

Trastornos gastrointestinales. Náuseas, vómitos y molestias epigástricas.

Depresión mental. Psicosis, amnesia, alucinaciones, convulsiones, euforia, insomnio y encefalopatía tóxica.

Hiperglucemia, pelagra, acidosis metabólica y ginecomastia.

Sequedad bucal, *tinnitus* y retención urinaria.

Interacciones. La asociación con alcohol aumenta el metabolismo de la isoniacida y disminuye sus efectos, por lo que se hace necesario aumentar la dosis. Además, induce hepatotoxicidad.

Los antiácidos, fundamentalmente los que contienen aluminio, disminuyen las concentraciones plasmáticas y los efectos de la isoniacida al reducir su absorción. Debe administrarse el medicamento 1 h antes del antiácido.

Los corticoesteroides pueden reducir las concentraciones plasmáticas de isoniacida.

Aumenta las concentraciones séricas de fenitoína, carbamazepina y etosuximida al disminuir su excreción, lo que aumenta su toxicidad. Se hace necesario

Tabla 24.1. Farmacocinética de la isoniacida

Absorción	Alcanza pico sérico en 1-2 h
Distribución	Se distribuye en todos los líquidos y células corporales incluyendo el líquido cefalorraquídeo (concentraciones menores que en el plasma)
Metabolismo	Hepático por hidrólisis y acetilación (existen acetiladores lentos y rápidos del medicamento)
Excreción	De 50 a 70 % se excreta por filtración glomerular por el riñón Parte se excreta por vía hepática
Tiempo de vida media	Acetiladores lentos: 3 h Acetiladores rápidos: 1 h

ajustar la dosis durante y después del tratamiento con isoniacida.

La asociación con rifampicina puede aumentar los riesgos de hepatotoxicidad, especialmente en pacientes predispuestos.

La asociación de isoniacida y disulfiram puede producir efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Usos. En las 2 fases del tratamiento antituberculoso habitual, en todas las formas de tuberculosis y para la terapia preventiva o profilaxis de grupos de riesgo.

Precauciones. Debe monitorearse la función hepática durante el tratamiento y administrar piridoxina (10 mg/día) durante la terapia con isoniacida para prevenir la neurotoxicidad.

Contraindicaciones. En pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica y aquellos con antecedentes de hipersensibilidad severa, que incluye haber padecido de hepatitis inducida por drogas.

El uso en el embarazo no está contraindicado porque no se han demostrado efectos adversos por la administración en el humano durante esa etapa y se sabe que la tuberculosis no tratada representa un gran riesgo para la madre y el feto.

Puede producirse deficiencia de piridoxina en el lactante si la madre no recibe un complemento de la vitamina y debe vigilarse la toxicidad hepática, neuropatías y vómitos en el niño. Si se administra suplemento de piridoxina, dar seguimiento a la cantidad de leche producida y crecimiento del infante.

Presentaciones, vías de administración y dosis. Se presenta en tabletas (150 mg) y jarabe (50 mg/5 mL) para la v.o., así como en ámpulas (100 mg) para administración intramuscular.

La dosis en adultos es de 5 mg/kg/día (máxima de 300 mg) en la primera fase del tratamiento y es de 15 mg/kg/día (máxima de 750 mg) en la segunda fase (ver esquema de tratamiento).

En niños se administra a razón de 10 a 15 mg/kg/día (máxima de 300 mg).

Rifampicina

Es un antibiótico semisintético derivado de la rifamicina B, la cual pertenece a un grupo de antibióticos macrocíclicos producidos por el *Streptomyces mediterranei*.

Acciones farmacológicas. Es bactericida potente sobre los bacilos tuberculosos en crecimiento rápido, lento e intermitente. También es bactericida frente al *Mycobacterium leprae*.

Tiene efecto bacteriostático sobre *Staphylococcus aureus* y gérmenes gramnegativos como *Escherichia coli*, especies de *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Neisseria* y *Haemophilus influenzae*.

Resistencia. Se produce cuando se emplea en monoterapia por alteración en el sitio de acción del medicamento.

Mecanismo de acción. Inhibe a la ARN polimerasa ADN dependiente de los bacilos tuberculosos, y suprime la iniciación de la cadena en la síntesis de ARN, pero no su elongación.

Farmacocinética. Luego de la administración por v.o., su absorción es adecuada, aunque variable. Penetra al LCR y atraviesa la barrera placentaria. Tiene circulación enterohepática y puede inducir la acción de las oxidasas acortando su propia vida media. Su excreción es fundamentalmente hepática.

Los principales elementos de la farmacocinética del medicamento se resumen en la tabla 24.2.

Efectos indeseables. Frecuentes. Trastornos gastrointestinales: anorexia, dolores gástricos, náuseas, vómitos, flatulencia y diarreas; colorea de rojo secreciones corporales como la orina, las heces, el esputo, la saliva, el sudor y las lágrimas; daño hepático con ictericia e hipersensibilidad: fiebre, prurito y erupciones cutáneas.

Menos frecuentes. Otras manifestaciones de hipersensibilidad: urticaria, vasculitis, eosinifilia, ardor en la lengua, conjuntivitis, edema facial y de las extremidades; síndrome hepatorrenal; síndrome parecido a la influenza y disnea asmatiforme; somnolencia, cefalea, mareos, confusión, fatiga, ataxia, debilidad muscular y dolor en las extremidades; puede disminuir la glucemia y las concentraciones de vitamina D, así como aumentar el colesterol, la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina y las transaminasas séricas; leucopenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, *shock*, púrpura trombocitopénica, y anemia

Tabla 24.2. Farmacocinética de la rifampicina

Absorción	Alcanza pico sérico en 2-4 h
Distribución	Se distribuye en todos los tejidos. Se une en 80 % a las proteínas plasmáticas
Metabolismo	Sufre metabolismo progresivo por deacetilación oxidativa
Excreción	A través de la bilis (hepática) a las heces
	El 30 % por vía renal
Tiempo de vida media	1-5 h

hemolítica; insuficiencia renal aguda por nefritis intersticial; colitis seudomembranosa; trastornos visuales; trastornos menstruales y crisis seudoadrenal.

Interacciones. Aumenta el metabolismo y reduce las concentraciones séricas de muchos fármacos como antagonistas del calcio, BZD, betabloqueantes, disopiramida, quinidina, cloranfenicol, antifúngicos como ketoconazol e itraconazol, antidiabéticos orales, ciclosporina, digitálicos, enalapril, estrógenos, anticonvulsivantes como fenitoína, barbitúricos, clofibrato, nortriptilina, fluoroquinolonas, doxiciclina, haloperidol, teofilina, zidovudina, corticoesteroides, warfarina y analgésicos narcóticos. El ácido aminosalicílico, los antiácidos y la asociación con alimentos disminuyen la absorción de rifampicina. El fenobarbital aumenta su metabolismo y reduce la vida media de eliminación. El probenecid y el cotrimoxazol aumentan las concentraciones plasmáticas de rifampicina y la asociación con alcohol, halotano o isoniacida puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.

Usos. En las 2 fases del tratamiento antituberculoso y en todas las formas de tuberculosis.

Otras indicaciones.La lepra, enfermedad meningocóccica e infecciones por *Staphylococcus aureus*.

Precauciones. Se debe vigilar la función hepática y sanguínea en pacientes con enfermedad hepática o renal. Reducir la dosis o interrumpir el tratamiento ante signos de lesión hepática.

Contraindicaciones. Pacientes con hipersensibilidad a las rifamicinas.

Estudios en roedores durante la gestación han demostrado que la administración de rifampicina puede producir paladar hendido y espina bífida, lo que indica que es potencialmente teratogénico, pero la tuberculosis sin tratar representa un mayor riesgo para la madre y el feto. Puede producir hemorragia posnatal, que se trata con vitamina K.

Se debe vigilar la función hepática del niño durante la lactancia.

Presentaciones, vías de administración y dosis. Se presenta en cápsulas (150 y 300 mg) para la v.o.

La dosis en adultos es de 10 mg/kg/día (máxima 600 mg) y en los niños entre 10 y 20 mg/kg/día (máxima 600 mg).

Etambutol

Es un quimioterápico hidrosoluble y termoestable.

Acciones farmacológicas. Es efectivo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansaii*, el complejo *Mycobacterium avium* y no tiene efecto sobre otras bacterias.

Suprime el crecimiento (bacteriostático) de la mayoría de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniacida y estreptomicina.

Resistencia. Aparece si se emplea en monoterapia.

Mecanismo de acción. Es desconocido, se ha propuesto que inhibe la incorporación de ácidos micólicos a la pared celular de la micobacteria, así como, la síntesis de uno o más metabolitos afectando el metabolismo celular y la síntesis de ARN.

Farmacocinética. Por v.o. se absorbe de 75 a 80 % de la dosis, y se distribuye ampliamente por el organismo. Penetra al SNC. La excreción es renal y por las heces fecales. El $t_{½}$ se alarga si hay daño renal.

Las características farmacocinéticas más sobresalientes se resumen en la tabla 24.3.

Efectos adversos. Frecuentes. Neuritis óptica retrobulbar con disminución de la agudeza visual y pérdida de la habilidad para diferenciar el rojo del verde; es dosis dependiente y reversible usualmente. Los pacientes con daño renal son más susceptibles.

Menos frecuentes. Aumenta el ácido úrico en sangre en 50 % de los pacientes, por lo que puede precipitar una gota; reacciones anafilácticas, leucopenia, *rash*, erupciones cutáneas, fiebre, prurito y dolor articular; cefalea, mareos, confusión mental, desorientación, alucinaciones y neuropatía periférica y trastornos gastrointestinales: anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Interacciones. No se producen interacciones de significación con drogas ni alimentos.

Tabla 24.3. Farmacocinética del etambutol

Absorción	Buena por v.o. alcanza el pico sérico a las 2 o 4 h de administrada
Distribución	Amplia en el organismo
Metabolismo	Hepático por oxidación
Excreción	Aproximadamente 50 % por vía renal (filtrado glomerular y secreción tubular) sin modificar. Entre 8 y 15 % se excreta en metabolitos El 20 % se excreta por las heces fecales
Tiempo de vida media	Entre 3 y 4 h

Usos. En la primera fase del tratamiento asociado a otras drogas antituberculosas. Puede usarse en la segunda fase en los casos de retratamiento por recaídas, fracasos y abandonos, así como en los casos crónicos.

Precauciones. Vigilar signos de toxicidad óptica y es necesario ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

Contraindicaciones. No debe administrarse a pacientes con neuropatía óptica previa, a niños menores de 5 años, por la dificultad existente en estos pacientes para evaluar la posible toxicidad ocular, y en sujetos con hipersensibilidad conocida a la droga.

No hay evidencia de riesgo fetal durante el embarazo en humanos, aunque en estudios en animales aparecen algunas malformaciones. La tuberculosis sin tratar representa mayor riesgo para la madre y el feto, por lo cual no se contraindica.

Se obtienen bajas concentraciones en leche materna, por lo que no se recomienda interrumpir la lactancia.

Presentaciones, vías de administración y dosis. Se presenta en tabletas (400 mg) para la v.o. La dosis recomendada para adultos es de 15 a 25 mg/kg/día, y para los niños de 6 a 12 años de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis máxima es de 2,5 g.

Pirazinamida

Es un análogo de la nicotinamida de origen sintético.

Acciones farmacológicas. Tiene acción sobre bacilos intracelulares (superior a isoniacida y rifampicina), pero carece de efecto sobre los bacilos de crecimiento activo y los de multiplicación intermitente.

Resistencia. Aparece cuando se utiliza como monoterapia.

Mecanismo de acción. Es desconocido.

Farmacocinética. La absorción es buena por v.o. Al distribuirse por el organismo penetra bien las meninges. Su excreción es renal y el $t_{½}$ se alarga en pacientes con insuficiencia renal.

Los aspectos más significativos se presentan en forma resumida en la tabla 24.4.

Efectos adversos. Frecuentes. Daño hepático variable, que puede llegar a ser severo cuando se emplea a altas dosis y por tiempo prolongado; artralgias y crisis de gota por acumulación de uratos.

Tabla 24.4. Farmacocinética de la pirazinamida

Absorción	Alcanza pico sérico a las 2 h
Distribución	Amplia
Metabolismo	Hepático por hidrólisis
Excreción	Renal por filtración glomerular

Menos frecuentes. Trastornos gastrointestinales: anorexia y náuseas; hipersensibilidad: erupciones cutáneas y prurito, y anemia sideroblástica.

Interacciones. La asociación con isoniacida aumenta la hepatotoxicidad.

Usos. En la primera fase del tratamiento asociado a otras drogas antituberculosas.

Precauciones. Pacientes con enfermedad hepática, renal, diabetes o gota; evitar en niños a menos que sea imprescindible en el tratamiento y chequeo periódico de la función hepática y el ácido úrico. Se requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

Contraindicaciones. Pacientes que tengan daño hepático severo. No se reportan efectos adversos fetales durante la gestación, y por lo tanto no se contraindica, porque la tuberculosis sin tratar representa gran riesgo para la madre y el feto.

No se requiere interrumpir la lactancia con la administración del medicamento.

Presentaciones, vías de administración y dosis. Se presenta en tabletas (500 mg) para la v.o. La dosis de adultos y niños es de 15 a 30 mg/kg/día (máxima de 1,5 a 2 g) en la primera fase de tratamiento

Esquema actual de tratamiento antituberculoso

La combinación de drogas antituberculosas que se propone en la actualidad para tratar la enfermedad se refleja en la tabla 24.5.

En aquellos casos en los que por limitaciones que impidan detectar a tiempo la toxicidad sobre el nervio óptico o la presencia de neuropatía óptica previa no se pueda emplear etambutol, se utilizará estreptomicina (ver "Antibacterianos") a dosis de 15 mg/kg/día (máximo 1 g en menores de 50 años).

En caso de recaidas o resistencia a alguna de las drogas antituberculosas se utilizan las restantes del esquema. Si la resistencia se produce a la isoniacida y la rifampicina, se pueden emplear etionamida, ofloxacina o ciprofloxacina, etambutol, pirazinamida, kanamicina y cicloserina.

Es de gran importancia insistir en el cumplimiento del esquema de tratamiento o de sus regímenes alternativos para poder lograr la curación de la enfermedad. Las características de este (prolongado y con varias drogas) favorece la tendencia a la interrupción y el abandono.

En el tratamiento de la TB se añaden esteroides solamente en casos de pacientes que están muy graves o con muy mal estado general, meningitis con signos neurológicos, pericarditis tuberculosa, tuberculosis del aparato renal para evitar cicatrices ureterales, hipoadrenalismo por tuberculosis de las suprarrenales, hipertrofia masiva de los ganglios linfáticos, insuficiencia respiratoria aguda por TB diseminada o reacciones de

Tabla 24.5. Esquema actual de tratamiento antituberculoso

Medicamentos	Presentación	Dosis	
		Diaria	Máxima
Primera fase: diaria (60 dosis)			
Isoniacida	Tabletas de 150 mg	5 mg/kg	300 mg
Rifampicina	Tabletas de 300 mg	10 mg/kg	600 mg
Pirazinamida	Tabletas de 500 mg	15-30 mg/kg	1,5-2 g
Etambutol	Tabletas de 400 mg	25 mg/kg	2,5 g
Segunda fase: intermitente 2 veces por semana (40 dosis)			
Isoniacida	Tabletas de 150 mg	15 mg/kg	750 mg
Rifampicina	Tabletas de 300 mg	10 mg/kg	600 mg

hipersensibilidad debidas al tratamiento. En esos casos se empleará prednisona a dosis de 1 mg/kg /día durante 1 mes con disminución progresiva de dosis hasta retirarlo al final del segundo mes. También puede emplearse prednisolona.

Entre los métodos utilizados para la profilaxis de la tuberculosis se encuentra la quimioprofilaxis con isoniacida. Es primaria cuando persigue evitar la primoinfección tuberculosa en personas con riesgo de contagio, y secundaria cuando pretende evitar que el infectado desarrolle la enfermedad. Se realiza a dosis de 300 mg al día en adultos y 5 mg/kg en niños (sin superar los 300 mg) durante 6 meses, excepto en los portadores de VIH en los que se prolonga hasta 12 meses. En los casos en que no sea posible garantizar un esquema de dosis diaria se empleará dosis bisemanal de 15 mg/kg sin exceder los 900 mg por dosis.

Lepra

La lepra o enfermedad de Hansen es tan antigua como la humanidad y los enfermos fueron históricamente rechazados por sus semejantes. La descripción del bacilo de la lepra por G.A. Hansen en 1873 abrió nuevos caminos para el estudio de esta enfermedad, que ha sido bastante controlada en todo el mundo. A pesar de ello, la enfermedad continúa siendo un problema de salud, sobre todo en países de Asia sudoriental (India), África y parte de América del Sur (Brasil). Existe además un número de casos no detectados y con infección subclínica, pero resulta alentador conocer que en los últimos años el número de casos registrados ha disminuido en casi todos los países y regiones en que la lepra es endémica. Los regímenes de tratamiento multidroga iniciados por la OMS en 1982 han propiciado en gran medida estos resultados.

Concepto y fisiopatología

La lepra es una enfermedad producida por el *Mycobacterium leprae*, que es un bacilo pleomórfico, ácido-alcohol resistente. El ser humano es su principal huésped y reservorio, aunque otros animales como el armadillo y el chimpancé pueden serlo también. El diagnóstico de la enfermedad se basa actualmente en signos y síntomas clínicos, aunque la realización de frotis cutáneos puede contribuir. En algunos países se realiza la prueba de la lepromina (prueba de Mitsuda) como indicador de la capacidad del huésped para organizar una respuesta inmune mediada por células contra el *Mycobacterium leprae*. No obstante, su utilidad para diagnosticar la enfermedad, clasificarla y como marcador de la inmunidad protectora es muy limitada. La confirmación se realiza a través de baciloscopia y biopsia.

La transmisión de la enfermedad se produce a partir de la salida del *Mycobacterium leprae* por el tracto respiratorio superior (nariz y boca) del enfermo, y entrando por este mismo sistema.

La vía cutánea se describe también, aunque menos frecuente. La respuesta inmune del huésped determina el curso de la infección y el desarrollo o no de la enfermedad. Se produce daño neural progresivo, con alteraciones sensitivas y luego motoras. Es una enfermedad deformante que puede llevar a las mutilaciones corporales.

Después de varias clasificaciones propuestas, se adoptó como la más difundida y aceptada, la que divide a la enfermedad en pauci y multibacilar. El período de incubación se estima entre 2 y 5 años para la lepra paucibacilar, y de 8 a 12 años para la multibacilar.

Clasificación

Muchos fármacos se han utilizado en el tratamiento de la lepra. Actualmente los más utilizados son dapsona,

rifampicina, clofazimina, ofloxacina, minociclina y claritromicina; son de elección los 3 primeros.

Se han utilizado también sulfametoxipiridina, difeniltiourea, talidomida, tártaro emético, gluconato de calcio, cloroquina y esteroides.

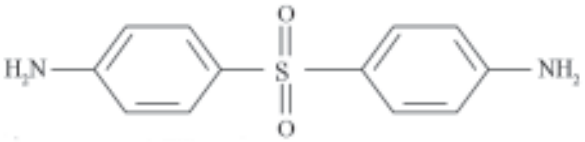


Fig. 24.2. Estructura de la dapsona.

Dapsona

Es un medicamento de origen sintético relacionado con las sulfamidas (diamino difenil sulfona) (Fig. 24.2) y se empleó por primera vez para el tratamiento de la lepra en la década del 40.

Acciones farmacológicas. Es bacteriostático frente al *Mycobacterium leprae* y a dosis de 100 mg diarios es ligeramente bactericida.

Además tiene acciones sobre el *Mycobacterium tuberculosis*, *Plasmodiums* y *Pneumocystis carinii*.

Resistencia. Aparece cuando se emplea en monoterapia, tratamiento irregular o dosis bajas.

Mecanismo de acción. Actúa en forma similar a las sulfonamidas; interfiere en la cadena de formación del ácido fólico al inhibir a la enzima dihidropteroico sintetasa. Compite y sustituye al ácido paraaminobenzoico (PABA) interfiriendo con la síntesis de ácidos nucleicos, lo que inhibe el crecimiento y la multiplicación del *Mycobacterium leprae*. Además, puede inhibir la vía alternativa de la activación del complemento e interfiere con el sistema de las citotoxinas mediadas por mieloperoxidasas.

Farmacocinética. La absorción es casi completa por v.o. Se distribuye por todo el organismo y se concentra más en la piel enferma que en la sana. Sufre acetilación e hidroxilación en el hígado. Tiene circulación enterohepática y su eliminación es fundamentalmente renal.

Tabla 24.6. Farmacocinética de dapsona

Absorción	Alcanza pico sérico a las 4-8 h
Distribución	Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna
Excreción	Renal. Una pequeña parte aparece en heces, sudor, saliva, esputo y leche materna

Otras características farmacocinéticas aparecen en la tabla 24.6.

Tiempo de vida media de 24 a 48 h, pero permanece en algunos tejidos (hígado, riñón, piel y músculo) por períodos mucho más prolongados.

Efectos adversos. Frecuentes. Hemólisis que se presenta con dosis elevadas (200 a 300 mg) y es más frecuente en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; metahemoglobinemia y reacciones alérgicas y dermatitis.

Menos frecuentes. Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, gastritis leves, ictericia colestática y pancreatitis; cefalea, insomnio, parestesias, neuropatía periférica, alteraciones visuales, neurotoxicidad, psicosis, debilidad muscular, vértigo y tinnitus; síndrome similar a la mononucleosis infecciosa; exacerbación de la lepra lepromatosa en pacientes desnutridos que se conoce como síndrome de las sulfonas con fiebre, dermatitis exfoliativa, necrosis hepática, linfadenopatía y metahemoglobinemia; hipersensibilidad, eritema polimorfo, urticaria, necrolisis epidérmica tóxica, fotosensibilidad, pigmentación de áreas expuestas y eosinofilia pulmonar; hepatitis tóxica, hiperbilirrubinemia, dolor de garganta, taquicardia y fiebre; agranulocitosis, anemia aplástica, leucopenia y púrpura; albuminuria, síndrome nefrótico, hipoalbuminemia, proteinuria y necrosis papilar renal; infertilidad masculina transitoria y lupus eritematoso.

Interacciones. Los antagonistas del ácido fólico, como la pirimetamina, aumentan el riesgo de toxicidad hematológica; la rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de la dapsona al acelerar su metabolismo y eliminación; la didanosina antiviral disminuye la absorción de la dapsona; la dapsona disminuye los efectos antiinflamatorios de la clofazimina y el trimetoprím aumenta las concentraciones plasmáticas de la dapsona y potencialmente su toxicidad.

Usos. En el tratamiento de todos los tipos de lepra, excepto en los casos en los que exista resistencia al medicamento.

Se emplea también en el tratamiento de dermatitis herpetiforme, neumonía por *Pneumocystis carinii* y la profilaxis de la toxoplasmosis.

Precauciones. Debe efectuarse un chequeo periódico de los parámetros hematológicos y la función hepática.

Debe tenerse precaución en pacientes con infecciones, cetosis diabética u otras condiciones favorecedoras de hemólisis.

Contraindicaciones. Lactancia; déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; deficiencia de metahemo-

globina reductasa; hipersensibilidad a dapsona o sus derivados; anemia severa; puede emplearse sin restricciones en el embarazo y debe suspenderse el medicamento durante la lactancia porque aparece en cantidades importantes en la leche materna con riesgo de reacciones hemolíticas en el lactante.

Presentaciones, vías de administración y dosis. Se presenta en tabletas (25 y 100 mg) para la v.o. y en bulbos (50 mL) con dapsona a 25 % (oleoso) para la vía i.m. La dosis es de 1 a 2 mg/kg/día (ver esquema de tratamiento según tipo de lepra).

Rifampicina

Introducida en el tratamiento de la lepra en 1970. Es bactericida frente al Mycobacterium leprae.

Se emplea a dosis de 600 mg mensuales (ver esquema de tratamiento según tipo de lepra). Otros detalles se tratan en los fármacos antituberculosos.

Clofazimina

Es un colorante químico del grupo de los compuestos fenacínicos.

Acciones farmacológicas. Es bactericida leve frente al *Mycobacterium leprae.*

Los efectos antileprosos se observan a las 6 o 7 semanas de tratamiento.

Posee efecto antiinflamatorio de moderada intensidad, relacionado con la inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas de los macrófagos y de la motilidad de los neutrófilos.

Resistencia. Puede ocurrir pero no es frecuente.

Mecanismo de acción. Se une a la guanina del ADN bacteriano y causa inhibición del crecimiento de la bacteria.

Farmacocinética. La absorción es variable pero buena por v.o. (70 %). Es almacenada por el sistema de macrófagos, depositándose en su citoplasma. Se acumula en los tejidos (células grasas y del sistema retículoendotelial fundamentalmente). Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna, pero no pasa al SNC. Sufre metabolismo parcial, formándose 3 metabolitos que se eliminan por la orina. Su excreción es renal y por las heces (posible excreción vía biliar). Aparece también en el sudor, esputo y la leche materna. El t½ es de hasta 8 semanas.

Efectos adversos. Frecuentes. Pigmentación rojiza negruzca de la piel y las mucosas, más intensa en la zona de la inyección intramuscular que desaparece al interrumpir el tratamiento; sequedad de la piel, especialmente en los miembros inferiores, ictiosis, rash y prurito; disminución de la secreción de lágrimas y pigmentación conjuntival y corneal, trastornos digestivos: cólicos, diarrea, vómitos, dolor epigástrico y náuseas, y pigmentación de lágrimas, sudor, esputo, orina, heces, semen, secreciones nasales y leche materna.

Menos frecuentes. Irritación ocular, ardor, picazón, fototoxicidad, eritrodermia, erupciones acneiformes, queilosis y eosinofilia; aumento del tiempo de sangramiento; hiperglucemia, elevación de niveles de albúmina, bilirrubina sérica, transaminasa glutámico-oxalacética e hipopotasemia; obstrucción intestinal, sangramiento digestivo, anorexia, constipación, pérdida de peso, hepatitis, ictericia, enteritis eosinofílica y hepatomegalia; disminución de la visión; somnolencia, fatiga, cefalea, neuralgia, alteraciones del gusto, depresión secundaria a la pigmentación e intentos suicidas e infarto esplénico, tromboembolismo, anemia, cistitis, dolores óseos, edema, fiebre y linfadenopatía.

Interacciones. Los alimentos aumentan la absorción del fármaco; la dapsona inhibe la actividad antiinflamatoria de clofazimina y la isoniacida aumenta las concentraciones plasmáticas y urinarias de la clofazimina, y disminuye sus concentraciones en la piel.

Usos. En el tratamiento de la lepra multibacilar, en combinación con otros fármacos, la lepra lepromatosa y el eritema nodoso leproso.

Precauciones. Pacientes con trastornos gastrointestinales por la aparición de dolor abdominal y diarrea; pacientes con trastornos psiquiátricos debido al aumento de tendencia suicida; se debe aplicar aceite para la sequedad de la piel y debe administrarse con alimentos.

Contraindicaciones. No se reportan.

No tiene efecto teratogénico en humanos, por lo que no está contraindicada en el embarazo y puede emplearse durante la lactancia con seguimiento del lactante.

Presentaciones, vías de administración y dosis. Se presenta en cápsulas (50 y 100 mg) para la v.o. Se recomienda una dosis diaria en adultos de 50 a 100 mg (ver esquema de tratamiento).

Ofloxacina

Efecto bactericida sobre *Mycobacterium leprae*. Para más información ver el Capítulo 11 acerca de sepsis urinaria.

Se recomienda una dosis diaria para el adulto de 400 mg.

Minociclina

Bactericida sobre *Mycobacterium leprae*. Puede verse más información en el capítulo de antimicrobianos.

Se recomienda una dosis diaria para el adulto

Tabla 24.7. Tratamiento actual de la lepra multibacilar

Medicamentos	Dosis en adultos	Dosis en niños
Rifampicina	600 mg 1 vez al mes	12-15 mg/kg 1 vez al mes
Dapsona	100 mg diarios	1-2 mg /kg/día
Clofazimina	300 mg 1 vez al mes y 50 mg diarios	2,5 mg/kg 1 vez al mes

Tabla 24.8. Tratamiento actual de la lepra paucibacilar

Medicamentos	Dosis en adultos	Dosis en niños
Rifampicina	600 mg 1 vez al mes	12-15 mg/kg 1 vez al mes
Dapsona	100 mg diarios	1-2 mg /kg/día

de 100 mg.

Claritromicina

Bactericida sobre *Mycobacterium leprae*. Puede verse más información en el capítulo de antimicrobianos.

Se recomienda una dosis diaria para el adulto de 500 mg.

Esquema actual de tratamiento antileproso

Depende del tipo de enfermedad. Actualmente se proponen las siguientes combinaciones terapéuticas que han demostrado efectividad (Tablas 24.7 y 24.8)

La duración del tratamiento es de 6 meses para la lepra paucibacilar y de 24 meses para la multibacilar.

Tratamiento antileproso en situaciones especiales. La terapia usual multidroga puede emplearse durante el embarazo y la lactancia, pero en esta última debe evitarse el uso de la dapsona. No debe suspenderse la lactancia.

Bibliografía

Ahya, S.N., K. Flood y S. Paranjothi (2001): "Antibacterial agents". En The Washington Manual of Medical Therapeutics. Lippincott Williams & Wilkins, Washington, 30 ed., pp. p.289. Disponible en http://home.mdconsult.com/das/book/12015425/view/949.

Al Qubati, Y y A.S. A. Kubati (2000): "Multidrug therapy-the pathway for global leprosy elimination". Indian J Lepr; 72(4):477-90.

Beers, M.H. y R. Berkiw (1999): "Antibacterial drugs". En The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17 ed. New Jersey: Medical Service, USMEDSA, USHH. Disponible en http://www.merck.com/pubs/mmanual/section13/chapter153/153f.htm.

Bothamley, G. y W. Elston (1999): "Pregnancy does not mean that patients with tuberculosis must stop treatment". BMJ; 318: 1286.

Brown, P. (2000): "Drug resistant tuberculosis can be controlled, says WHO".

BMJ; 320: 821.

CADIME (1997): "Tratamiento de la tuberculosis en atención primaria". Bol Ter Andal Monogr; 11.

Cornielje, H., P.G. Nicholls y J. Velema (2000): "Making sense of rehabilitation projects: classification by objectives". Lepr Rev; 71(4):472-85.

Espinal, M.A., A. Laszlo, L. Simonsen, F. Boulahbal, S.J. Kim, A. Reniero, et al. (2001): "Global trends in resistance to antituberculosis drugs". N Engl J Med; 344(17):1294-303.

Espinal, M.A., J.K. Sang y P.G. Suarez (2000): "Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries". JAMA;283:2537-45.

Gillis, T.P. y D.L. Williams (2000): "Dapsone resistance in Mycobacteriom leprae". Lepr Rev; 71 Supl 5:91-5.

Info Drug Dapsone. Disponible en http://promini.medscape.com/drugdb/drug_adverse_effects.asp?DrugCode=1%2D4177&DrugName=DAPSONE+ORAL&DrugType=1.

Info Drug. Clofazimine. Disponible en http://promini.medscape.com/drugdb/drug_class.asp?DrugCode=1%2D4179&DrugName=CLOFAZIMINE+ORAL&DrugType=1.

Iseman, M.D. (2000): "Tuberculosis". En Goldman, L., J.C. Bennet. Cecil Textbook of Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 21 ed., pp. 1724-1730. Disponible en http://home.mdconsult.com/das/book/12015425/view/882.

Kaplan, G. (2000): "Leprosy". En Goldman, L. y J.C. Bennet. Cecil Textbook of Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 21 ed., pp. 1734-1738. Disponible en http://home.mdconsult.com/das/book/12015425/view/882.

Kuo, P.H., P.C. Yang, S.S. Kuo y K.T. Luh (2001): "Severe immune hemolytic anemia in disseminated tuberculosis with response to antituberculosis therapy". Chest; 119 (6):1961-3.

Maher, D., P. Chaulet, S. Spinaci y A. Harries (1997): Tratamiento de la tuberculosis: Directrices para los Programas Nacionales. Italia (OMS).

Mandell, G.L. y W.A. Petri (1996): "Fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo de Mycobacterium avium y la lepra". En Las bases

farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México DF. 9na. ed., pp. 1225-1245.

MINSAP (1999): Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana.

Namisato, M.y H. Ogawa (2000): "Serious side effects of rifampin on the course of WHO/MDT: a case report". Int J Lepr Other Mycobact Dis; 68(3):277-82.

Noordeen, S K. (2000): "Leprosy research and elimination". Lepr Rev;71 Supl5:12-4.

OMS. Comité de Expertos de la OMS en Lepra. (1998): "Séptimo Informe". Ginebra: Serie de Informes Técnicos: 874.

Pannikar, V. (2001): "Leprosy". En Rakel, R.E., y E.T. Bope. Conn's current therapy. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 53 ed., pp. 88-90. Disponible en http://home.mdconsult.com/das/book/12015425/view/935.

Randall, R. y M.D. Reeves (2001): "Tuberculosis and other mycobacterial diseases". En Rakel, R.E., y E.T. Bope. Conn's current therapy. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 53 ed., pp. 248-56. Disponible en http://home.mdconsult.com/das/book/12015425/view/935.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): "Antibacterial drugs". En Pharmacology. Churchill Livingstone, London, 4ta. ed., pp.703-7.

Rao, P.N. y T.S. Lakshmi (2001): "Increase in the incidence of dapsone hypersensitivity syndrome an appraisal". Lepr Rev;72(1):57-62.

Schrefer, J. (2001): Mosby´s GenRx. Mosby, St, Louis, 11na. ed. Disponible en http://home.mdconsult.com/das/drug/view/12328469.

SEPAR (1998): Manual de neumología y cirugía torácica. Editores Médicos SA, Madrid.

Sharma, R. (2001): "Complete elimination of leprosy still elusive". BMJ; 322:318.

Updated Guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among hiv-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors-MMWR 2000; 49 (9). Disponible en http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/mmwrhtml/maj_guide.htm.

Wilkinson, D. (2000): "Detection and control of tuberculosis". BMJ; 321: 1536.

Capítulo 25

Antivirales y SIDA

Nuvia Pérez Cruz

Introducción

La palabra virus proviene de la raíz latina que significa líquido vivo infeccioso. Los virus son entidades submicroscópicas que se introducen en una célula huésped y dirigen la maquinaria metabólica de esta para producir más virus. Al necesitar las enzimas y las macromoléculas de la célula hospedadora para su replicación se consideran parásitos obligados (Fig. 25.1).

La estructura básica de un virus es un ácido nucleico, puede ser ADN o ARN (nunca ambos), rodeado por una cubierta proteíca (cápside) y a veces por una membrana (envoltura) en cuya composición participan lípidos, hidratos de carbono y proteínas (Fig. 25.2). Los virus que carecen de esta envoltura, se llaman "virus desnudos".

De acuerdo con el tipo de ácido nucleico presente en la estructura viral, los virus pueden clasificarse en ARN o ADN (Tabla 25.1).

Se estima que hay entre 1 000 y 1 500 tipos de virus, de los que aproximadamente 250 son patógenos para el hombre. Los virus son los causantes de enfermedades como resfriados, gripes, diarreas, varicela, sarampión y paperas. Algunas son mortales, como es el caso de la rabia, la fiebre hemorrágica, la encefalitis, la poliomielitis, la fiebre amarilla o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Fig. 25.3). La rubéola y el citomegalovirus pueden provocar anomalías graves o la muerte en el feto.

Recientemente se aisló el virus causante de una epidemia de neumonía atípica que afectó a países asiáticos, y que causó gran número de muertes, se trata de un coronavirus con características atípicas (Fig. 25.4).

La absoluta dependencia del virus de las funciones metabólicas de la célula hospedadora, constituye la principal dificultad para el desarrollo de fármacos antivirales, puesto que conseguir el bloqueo de la actividad viral sin lesionar el metabolismo celular es muy difícil. A esto se le suma que los virus, al tener una constitución tan simple, no ofrecen grandes posibilidades de puntos de ataque y que el diagnóstico temprano y seguro de las afecciones virales no siempre es posible, al presentar síntomas comunes y generalmente benignos, por lo que cabe plantearse si la relación beneficio/riesgo justificaría el tratamiento.

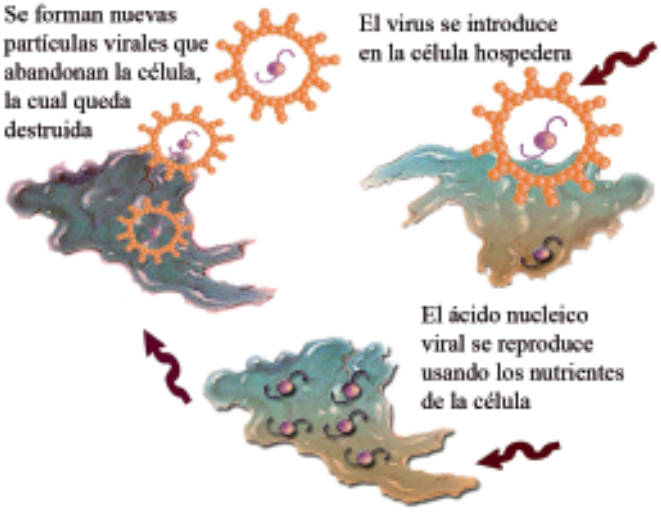


Fig. 25.1. Replicación viral.

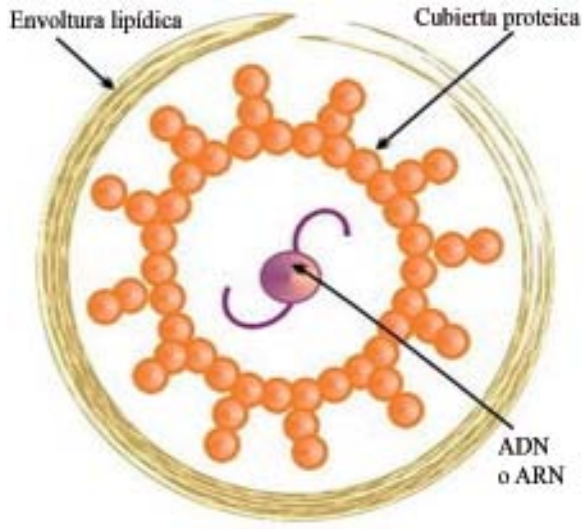


Fig. 25.2. Estructura viral.

Tabla 25.1. Clasificación de los virus

Virus ARN	Virus ADN
Rhabdovirus: virus de la rabia	Parvovirus
Paramixovirus: virus del sarampión, virus de la parotiditis	Papovavirus: virus del papiloma humano
Mixovirus: virus de la influenza, virus de la parainfluenza, virus sincitial respiratorio	Adenovirus
Retrovirus: virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la leucemia humana de las células T	Herpesvirus: Virus herpes simple tipo 1 Virus herpes simple tipo 2 Virus varicela zoster Citomegalovirus Virus de Epstein Barr Herpes virus humano tipo 6 Herpes virus humano tipo 7 Herpes virus humano tipo 8
Togavirus: virus de la rubéola, encefalomielitis equina del este	Poxvirus (virus de la viruela)

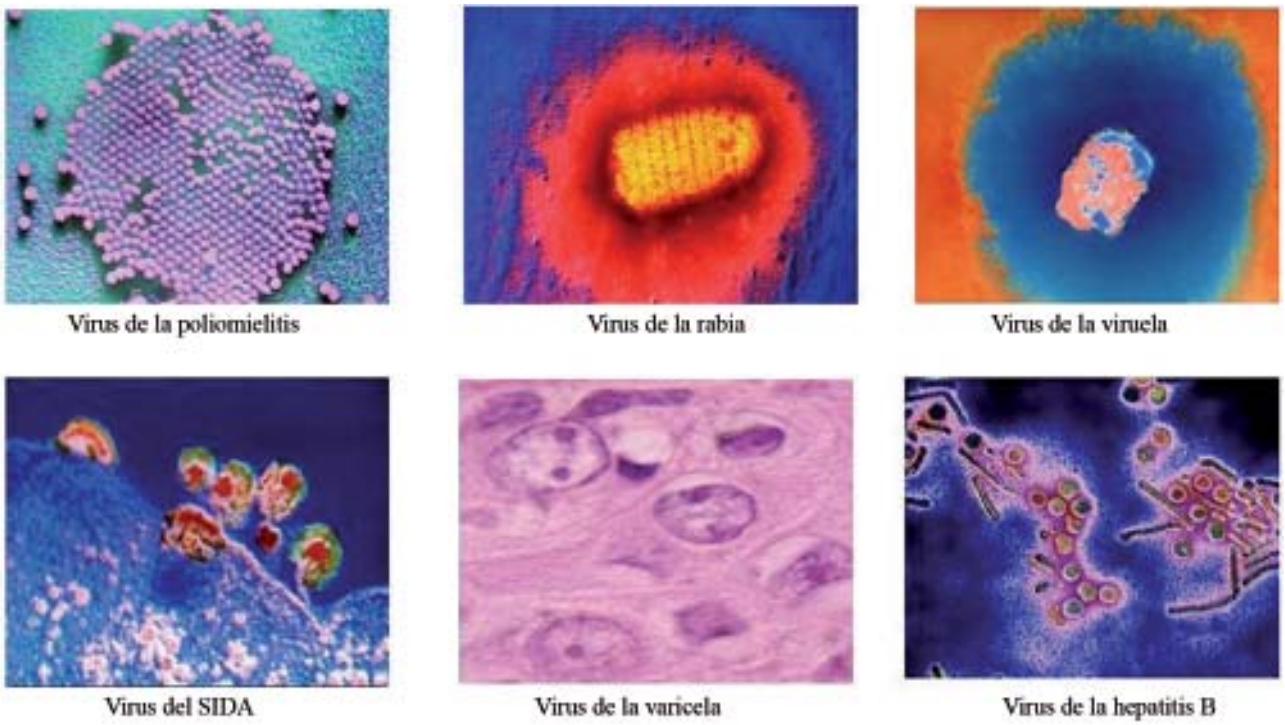


Fig. 25.3. Virus patógenos para el hombre.



Fig. 25.4. Coronavirus causante de la neumonía atípica.

En las décadas de los 60 y 70 del siglo XX aparecieron los primeros compuestos antivirales activos. Las primeras moléculas descritas con actividad antiviral fueron las tiosemicarbazonas, que eran estudiadas por su actividad antimicrobiana a finales de los años 50 del pasado siglo. La metisazona fue el primer antiviral ensayado extensamente en humanos, se utilizó frente a ADN-virus al inicio de la década de los 60 en la India. De estas primeras moléculas se mantienen prácticamente solo los análogos de nucleósidos, que son ampliamente utilizados en la actualidad.

A pesar de que se conocen muchos compuestos con actividad antiviral *in vitro*, la mayoría presenta un índice terapéutico bajo o una toxicidad importante que limita su uso. Solo unos pocos se han aprobados para su utilización clínica, manteniendo el inconveniente de la toxicidad y el de no ser efectivos contra los virus que no estén replicándose. Por lo general son fármacos virostáticos con un espectro de acción restringido.

Los fármacos antivirales pueden clasificarse según el modo en que afectan a los dos componentes esenciales de los virus en:

1. Fármacos que interfieren sobre componentes de membrana: fundamentalmente influirán sobre las fases de introducción (adsorción, penetración y descapsidación) y también sobre las fases de maduración y liberación.
2. Fármacos que interfieren sobre el genoma viral: fundamentalmente influirán sobre los mecanismos de replicación.

Sin embargo, para una mejor comprensión de sus aplicaciones clínicas, se prefiere clasificarlos de acuerdo con su espectro de acción, su estructura química y su mecanismo de acción (Tabla 25.2).

El aciclovir (9-[2-hidroxietoximetil] guanina; acicloguanosina; aciclovir) es un análogo de guanosina.

Espectro de acción. Tiene actividad contra los virus del herpes: VHS-1, VHS-2, virus de la varicela-zoster [VVZ], virus de Epstein-Barr [VEB], virus del herpes humano de tipo 6 (VHH-6) y citomegalovirus.

Mecanismo de acción. Inhibe la replicación viral mediante inhibición de la síntesis de la ADN polimerasa viral. La timidina cinasa vírica convierte el aciclovir en monofosfato de aciclovir, el cual es convertido a su vez por enzimas celulares en el derivado trifosfato activo, que inhibe por mecanismo competitivo el trifosfato de oxiguanosina de la ADN polimerasa vírica.

Resistencia. El mecanismo de resistencia a aciclovir va ligado a alteraciones en la timidinquinasa y en la ADN-polimerasa. Los trastornos en la fosforilación y la pérdida de la capacidad de fijación a las células infectadas son los mecanismos de resistencia más frecuentes.

Farmacocinética. Absorción v.o. incompleta, no superior a 30 % (la alimentación no interfiere con la absorción). Penetra bien en riñón, cerebro y médula espinal, alcanzando en el LCR 50 % de su concentración plasmática. Por vía i.v. se alcanzan concentraciones hasta 10 veces superiores, mientras que tras la

Tabla 25.2. Clasificación de antivirales

Antirretrovirales			
Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa:	No nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa:	Inhibidores de la proteasa:	Inhibidores de la fusión:
Didanosina	Delavirdina	Indinavir sulfato	Enfuvirtida (T-20)
Estavudina	Efavirenz	Nelfinavir	
Lamivudina	Nevirapina	Ritonavir	
Zalcitabina		Saquinavir	
Zidovudina (azidotimidina o AZT)		Lopinavir	
Emtricitabina		Atazanavir	
Tenofovir		Fosamprenavir	
Abacavir			

Antiherpesvirus	**Otros**
Aciclovir	Cidofovir
Famciclovir	Amantadina
Penciclovir	Ribavirina
Valaciclovir	Inmunoglobulina IV
Ganciclovir	Interferones
Vidarabina	Podofilox
Idoxuridina	Imiquimod
Trifluridina	Antiherpesvirus 3
Foscarnet	Aciclovir 5

administración tópica no se detectan concentraciones plasmáticas, aunque pueden alcanzarse concentraciones en la epidermis. Unión a proteínas plasmáticas de 15 %. Metabolismo hepático escaso. Se excreta por orina de forma inalterada de 60 a 80 % y solo 2 % por heces, el $t_{½}$ es de 2ª 3,5 h.

Efectos adversos. Tópico. En ocasiones queratopatía punctata superficial, quemadura y escozor local, prurito y eritema, muy raramente dermatitis alérgica de contacto.

Endovenoso. Flebitis local. En 1 % encefalopatía. A dosis altas, nefropatía obstructiva.

Vía oral. Náuseas, vómitos diarrea, dolor abdominal, cefalea y erupciones.

Elevación reversible de la creatinina sérica en 5 a 25 % de los pacientes con dosis superiores a 5 mg/kg/8 h (por cristalización en los túbulos renales). La hidratación y la supresión del tratamiento revierten esta situación.

Neurotoxicidad con concentraciones plasmáticas elevadas (pacientes con insuficiencia renal).

Usos. Infecciones por herpes simples I y II, herpes cutáneo mucoso crónico, herpes genital primario y secundario, herpes neonatal, encefalitis por herpes simples e infecciones por varicela-zoster.

Presentación y dosis. Tabletas de 200 mg, bulbo de 250 mg y crema dérmica 5 %, tubo de 10 g. Dosis, por v.o. 400 mg 3 v/día o 200 mg cada 6 h en 10 días. En recidivas 200 mg cada 4 h al primer síntoma de infección.

Por vía intravenosa. 10 mg/kg i.v. cada 8 h. Está indicado cuando se necesitan niveles séricos más altos, por ejemplo en la encefalitis herpética.

En infecciones herpéticas neonatales 30 mg/kg/día i.v. en dosis fraccionarias cada 8 h durante 10 a 14 días.

Ajustar dosis en insuficiencia renal.

Interacciones. El probenecid reduce su eliminación renal aumentando la vida media del aciclovir i.v. Las interacciones del resto de los análogos del aciclovir coinciden con las de este, excepto el ganciclovir que presenta gran número de interacciones medicamentosas.

Interacciones (ganciclovir). La administración concomitante de zidovudina aumenta el riesgo de neutropenia y disminuye los niveles de ganciclovir a la vez que aumenta los de zidovudina. Lo mismo sucede con azatioprina. Aumenta los niveles de didanosina.

Es necesario vigilar la función renal si se administra junto con fármacos nefrotóxicos como anfotericina B y ciclosporina. No afecta directamente los niveles plasmáticos de este último. Aumentan sus niveles plasmáticos con descenso de su eliminacion renal si se coadministra con probenecid.

Se han descrito casos de convulsiones si se administra junto con imipenem. Puede interferir con fármacos del tipo de dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B y cotrimoxazol.

Precauciones. Embarazo y lactancia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal (ajustar dosis según aclaramiento de creatinina), en pacientes con hemodiálisis y las diferencias farmacológicas del resto de los antiherpesvirus con respecto al aciclovir se resumen en la tabla 25.3.

Trifluridina

La trifluridina (5-trifluorometil-2'- deoxiuridina; trifluorotimidina; TFT) es un análogo de timidina,

Espectro de acción. Actividad in vitro frente a los herpesvirus, incluyendo el citomegalovirus, virus vaccinia y algunos adenovirus, si bien clínicamente solo es eficaz frente al VHS.

Mecanismo de acción. Es fosforilada a trifluridina-trifosfato en la célula hospedadora e incorporada al ADN viral y al ADN celular. Además, el TFT-monofosfato es un potente inhibidor de la timidilato-sintetasa, enzima responsable de la conversión de d-UMP en d-TMP necesario para la síntesis de ADN, lo que explica las propiedades antineoplásicas del fármaco.

Farmacocinética. Absorción corneal buena y $t_{½}$ de 18 a 20 min.

Reacciones adversas. Toxicidad medular importante que impide su administración parenteral (al inhibir la síntesis de ADN, inhibe las células con capacidad replicativa).

Dolor ocular, edema palpebral, queratopatía epitelial, prurito, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y reacciones de hipersensibilidad cuando se aplica localmente.

Mutagénico y teratogénico en animales de experimentación.

Usos. Queratoconjuntivitis herpética y en infecciones cutáneas graves por VHS en pacientes seropositivos para VIH, cuando se sospecha resistencia al aciclovir.

Presentación y dosis. Solución oftálmica a 1 %. Dosis 1 gota cada 2 h (máximo de 9 gotas) hasta la reepitelización, continuando luego una semana más con una gota 4-5 veces al día.

Tabla 25.3. Características de otros antiherpesvirus en comparación con aciclovir

Fármaco		Mecanismo de acción	Farmacocinética	Efectos adversos	Usos
Valaciclovir	VHS-1, VHS-2 y VVZ Modesta *vs* VEB y mínima contra el citomegalovirus	Similar	Biodisponibilidad 3-5 veces superior	Similares	Similar Superior en reducir la duración de la neuralgia posherpética
Famciclovir (es el profármaco de administración v.o. del penciclovir)	VHS-1, VHS-2 y VVZ Modesta *vs* VEB y mínima contra el citomegalovirus Reduce la carga vírica en pacientes con hepatitis B crónica	Similar	Absorción rápida y completa por v.o. Biodisponibilidad superior tiempo de vida media mayor (≈ 10 h)	Similares	Similar Superior en reducir la duración de la neuralgia posherpética
Penciclovir	VHS-1, VHS-2 y VVZ. Modesta vs VEB y mínima contra el citomegalovirus Reduce la carga vírica en pacientes con hepatitis B crónica	Similar	Similar	Similares	Similar
Ganciclovir	Todos los herpesvirus, incluyendo los citomegalovirus (10-100 veces superior para estos últimos)	Impide la síntesis de ADN vírico mediante inhibición competitiva de la ADN polimerasa del virus Es fosforilado por la timidina cinasa del VHS o del VVZ y por una cinasa exclusiva de los citomegalovirus	Biodisponibilidad v.o. inferior (6-9 %) tiempo de vida media 2-4 h (hasta 12 h en insuficiencia renal)	Neutropenia intensa (<500/μL), anemia, exantema, fiebre, azoemia, anomalías de la función hepática, náuseas y vómitos	Enfermedad por citomegalovirus (retinitis, colitis, neumonitis, infección diseminada) en pacientes con SIDA e inmunodeprimidos por otras causas Profilaxis de infección por citomegalovirus en algunos receptores de trasplantes

Idoxuridina

La idoxiuridina (5-iodo-2'-deoxiridina; IDU) es un análogo halogenado de la timidina

Espectro de acción. Herpesvirus y poxvirus.

Mecanismo de acción. Provoca la sustitución irreversible de la timidina en el ADN recién sintetizado, con producción de una molécula de ADN anormal y en esencia no funcionante. El fármaco actúa sobre los ADN de la célula huésped y del virus y es muy tóxico para las células del huésped. Es menos soluble y menos eficaz que la trifluridina. Su índice terapéutico es muy bajo y su administración parenteral es excesivamente tóxica para médula e hígado.

Otros. Conjuntivitis, edema palpebral, dolor, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y lesión corneal en uso prolongado. Es mutágeno y teratógeno en animales de experimentación.

Presentación y dosis. Solución tópica de 20, 100 y 400 mg/mL para una dosis en adulto de 1 gota/4 h (Cuadro 25.1).

Cuadro 25.1. Resumen antiherpesvirus

Su mecanismo de acción general es la inhibición de la síntesis de ADN viral. Excepto la trifluridina que inhibe la timidilato sintetasa y la idoxuridina que provoca la sustitución irreversible de la timidina en el ADN recién sintetizado, el resto del grupo actúa mediante la inhibición de la ADN polimerasa viral
Son efectivos frente a todos los herpes virus, específicamente VHS-1, VHS-2 y VVZ, y en menor medida frente a citomegalovirus. La idoxuridina es efectiva además frente a poxvirus
Sus efectos adversos más frecuentes son tópicos: queratopatía, prurito, dolor y eritema; así como flebitis cuando se usa la vía i.v. El ganciclovir produce neutropenia intensa y anemia
Se administran por v.o., tópica e i.v., excepto la trifluridina y la idoxuridina que solo se administran por vía tópica por su gran toxicidad medular y hepática
Su uso está dirigido a las infecciones por herpes simple 1 y 2. La idoxuridina y la trifluridina son efectivas en el tratamiento de las queratoconjuntivitis herpéticas

Otros antivirales

Ribavirina

Es la 1-α-D-ribofuranosil-1H-1, 2, 4 triazol-3-carboxamida es un nucleósido sintético de la guanosina.

Espectro de acción. Amplio, *in vitro* se muestra activo tanto frente a virus ADN como ARN: virus sincitial respiratorio, virus de la influenza A y B, parainfluenza, adenovirus y algunos togavirus (rubéola), bunyavirus (hantavirus) y arenavirus (fiebre de Lassa), virus de las hepatitis B y C, virus del herpes simple 1 y 2 y VIH.

Mecanismo de acción. No se conoce completamente, si bien puede ser múltiple: depleción del contenido intracelular de trifosfato de guanosina, responsable indirectamente de la síntesis de los ácidos nucleicos virales dando lugar a una traducción insuficiente de las transcripciones víricas; efecto supresor directo sobre el ARN polimerasa y sobre la síntesis de proteínas y la proliferación celular (27) e inmunomodulador y antiinflamatorio, a través de inhibir la producción de citoquinas dependientes de los linfocvitos Th2 (Il-2) (28).

Farmacocinética. Buena absorción v.o., biodisponibilidad de 35 a 50 %. Por vía i.v. alcanza concentraciones séricas 10 veces superiores a las alcanzadas cuando se administra por v.o. o por aerosol, por esta última vía se concentra bien en las secreciones bronquiales. Se acumula en los hematíes, donde logra concentraciones 100 veces superiores al plasma con una semivida de 40 días. Se elimina por metabolismo intracelular y por excreción renal de 30 a 50 %.

Reacciones adversas. Por vía inhalatoria: empeoramiento de la situación respiratoria, irritación conjuntival, erupción cutánea. Por vía parenteral puede provocar hemólisis. Por v.o., con dosis altas, puede ocasionar anemia normocítica normocroma, generalmente reversible, que se sigue de reticulocitosis al suspender el tratamiento, ya que la acumulación de la ribavirina en los hematíes, células que carecen de enzimas fosforilasa, provoca que quede atrapada en el interior de estas células, compiten con el ATP en la membrana celular y provocan la fragilidad de esta y, en consecuencia, una anemia hemolítica que es reversible con un discreto aumento del nivel sérico de ácido úrico.

Se sugiere si la ribavirina puede tener un efecto depresor discreto sobre las respuestas inmunitarias (celular y humoral), cuya importancia clínica es desconocida.

Provoca además alteraciones gastrointestinales y neurológicas (cefalea, insomnio y somnolencia) con tratamientos prolongados.

Es teratógena en animales de experimentación.

Usos. En aerosol. Bronquiolitis y neumonías por virus sincitial respiratorio en niños, sobre todo en aquellos con enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente, en los inmunodeprimidos o cuando es necesaria la ventilación mecánica.Infección por virus influenza A y B siempre que se inicie en las primeras 24 h.

Vía intravenosa. Infección por hantavirus y fiebre de Lassa.

Vía oral. Hepatitis crónica por virus de la hepatitis B y C en combinación con IFN.

En un estudio realizado en Cuba para evaluar la eficacia y seguridad de un régimen de 1 200 mg/día de ribavirina durante 6 meses en el tratamiento de la hepatitis crónica B, se concluyó que la terapia con ribavirina a la dosis de 1 200 mg/día durante 24 semanas fue bien tolerada y demostró eficacia en la mejoría de los valores de ALT séricos, seroconversión del HBeAg, negativización de ADN del VHB y reducción de la necrosis e inflamación hepática, reafirmando que la ribavirina puede considerarse como una opción terapéutica para la hepatitis crónica por VHB.

Presentación y dosis. Cápsulas de 200 y 400 mg; solución oral en frasco de 120 mL y medida dosificadora (cada 5 mL contienen 100 mg); solución inyectable en frasco ámpula con 12 mL (cada mL contiene 100 mg); solución gotas en frasco gotero con 15 mL (cada 20 gotas o 1 mL contienen 40 mg) y crema a 7,5 % en 15 y 5 g.

En aerosol. Se diluyen 6 g en 300 mL de agua estéril a razón de 20 mg/mL y se emplea un nebulizador SPAG-2 que genera partículas de 1-3 µ de diámetro. Se administra durante 12 o 20 h/día durante 3 días en el caso de la influenza o 5 o 7 días en el virus sincitial respiratorio. Parece que la administración de sesiones de 1 h 3 o 4 veces al día puede ser igual de eficaz.

Vía intravenosa. Entre 2 y 4 g/día en 4 dosis por 10 días.

Crema. Aplicar por vía tópica cantidad suficiente para cubrir el área afectada cada 6 u 8 h durante 6 días como mínimo.

Vía oral. Herpes zoster, varicela y herpes genital agudo (primario o recurrente): 1 200 mg al día divididos en 3 tomas (cada 8 h) durante 6 días como mínimo.

Profilaxis de las recurrencias del herpes genital: Dosis única diaria de 400 mg durante tiempo indefinido.

Hepatitis A. 1 200 mg al día divididos en 3 tomas (cada 8 h) durante 10 días.

Hepatitis B o C agudas. 1 200 mg divididos en 3 tomas (cada 8 h) durante 20 días.

Hepatitis C crónica. De 1 000 a 1 200 mg al día divididos en 3 tomas (cada 8 h) en combinación con IFN durante 6 a 12 meses, dependiendo de la valoración del paciente y de la respuesta en los parámetros séricos (pruebas de funcionamiento hepático).

Se debe reducir, paulatinamente, la dosis hasta suspenderla.

Foscarnet

El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es un análogo de los pirofosfatos.

Espectro de acción. Tiene amplio espectro tanto para virus del ADN como del ARN.

Activo frente a los virus del herpes simple 1 y 2, virus de la varicela-zoster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, VIH1 y VIH2, herpesvirus humano 6, otros retrovirus, virus de la hepatitis B y virus de la influenza. Además es activo frente a citomegalovirus resistentes al ganciclovir y frente a virus del herpes simple resistente al aciclovir.

Mecanismo de acción. No requiere fosforilación intracelular por enzimas virales o celulares para ser activo. Se une a un punto de la ADN-polimerasa cercano al de los pirofosfatos, impidiendo la elongación del ADN. Bloquea la ADN-polimerasa viral de forma no competitiva e inhibe la pérdida de pirofosfato a partir de los desoxinucleósidos-trifosfato. Además es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del VIH.

Puede aparecer resistencia durante el tratamiento, asociada a mutaciones en los genes de la ADN polimerasa viral.

Farmacocinética. Solo se administra por v.p., ya que su absorción v.o. es despreciable. Se distribuye ampliamente por el organismo, alcanzándose en LCR niveles de 50-80 % respecto a los plasmáticos. Entre 10 y 30 % se deposita en la matriz del hueso, donde alcanza niveles superiores a los del plasma con una eliminación lenta. No se metaboliza. Se elimina de forma activa por orina.

Efectos adversos. Nefrotoxicidad dada por necrosis tubular aguda e insuficiencia renal en 27 % de los casos. Esta incidencia disminuye en 10 y 20 % con la administración intermitente y con la hidratación previa de 0,5 y 1 L de solución salina fisiológica.

Debe evitarse la administración simultánea de fármacos nefrotóxicos. Generalmente revierte con la supresión del tratamiento.

Acción quelante sobre iones divalentes que ocasionan hipocalcemia e hipercalcemia, hipofosfatemia e hiperfosfatemia, hipomagnesemia e hipocaliemia. Puede disminuir el calcio iónico sin reflejo en la calcemia.

Riesgo de desprendimiento de retina con hemorragia intravítrea y endoftalmitis cuando se administra por vía intravítrea.

Otros. Convulsiones, cefalea, fiebre, náuseas vómitos, diarrea, aparición de úlceras en mucosas, dolorosas y reversibles a partir del 7mo. día de tratamiento, erupción cutánea, diabetes insípida nefrogénica, tromboflebitis superficial.

Anemias en 25 % de los pacientes y granulocitopenias en 17 %.

Interacciones. Con la pentamidina aparece hipocalcemia y con los fármacos nefrotóxicos aparece insuficiencia renal.

Usos. Infecciones por citomegalovirus (fundamentalmente coriorretinitis) en inmunodeprimidos; neumonía por citomegalovirus; afectación gastrointestinal por este virus; infecciones causadas por virus del herpes simple y virus de la varicela-zoster resistentes al aciclovir; retinitis en pacientes con SIDA e influenza A

Presentación y dosis. Solución para inyección 24. mg; dosis, citomegalovirus: 60 mg/kg/8 h i.v. no más de 1 mg/kg/min (14 a 21 días).

Mantenimiento de renitis por citomegaloviru entre 90 y 120 mg/kg/una vez al día en bomba de infusión durante al menos 2 h.

Infecciones por herpes simple 40 mg/kg c/8 o 12 h en bomba de infusión durante al menos 1 h (durante 2 a 3 semanas).

Amantadina y rimantadina

La amantadina es la L-adamantanamina, una amina tricíclica simétrica hidrosoluble. La rimantadina (a-metil-l-adamantano-metilamina) es un análogo estructural de la amantadina.

Espectro de acción. Virus de la influenza A.

Mecanismo de acción. No está bien aclarado, se piensa que bloquean la descapsidación del virus tras su entrada a la célula, bloqueando así la fase inicial de la interacción virus-huésped. Además inhibe la transcripción primaria del ARN.

Farmacocinética. Por v.o. se absorbe en 85 a 95 %. La amantadina no se metaboliza y se excreta lentamente por orina en 90 %, su $t_{½}$ es de 12 a 17 h y se hace mayor en insuficiencia renal. La rimantadina se metaboliza en el hígado y solo se elimina por orina entre 10 y 25 %, como fármaco inalterado. Su t ½ es el doble del de la amantadina (1 a 1,5 días). También debe ajustarse su dosificación en insuficiencia renal, así como en insuficiencia hepática grave. No se eliminan por diálisis.

Efectos adversos. Aparecen dentro de las 48 h siguientes al comienzo del tratamiento y muchas veces se resuelven al suspender el fármaco. Una manera de disminuir su incidencia es administrando dosis fraccionadas (2 tomas diarias).

Neurotoxicidad. Nerviosismo, balbuceo al hablar, insomnio, sensación de inestabilidad, vahídos, ataxia, dificultad para concentrarse, alucinaciones y depresión.

Trastornos gastrointestinales. Anorexia, náuseas y constipación.

Efectos anticolinérgicos no provocados por bloqueo de receptores colinérgicos, fundamentalmente en ancianos.

Otros. Livedo reticularis, hipotensión ortostática, edemas periféricos y disminución de agudeza visual.

Es teratógena en animales de experimentación por lo que no se debe administrar a embarazadas ni a madres lactantes.

La rimantadina tiene efectos adversos similares pero menos frecuentes y más suaves, en general es mejor tolerada y por ello se prefiere en ancianos.

Usos. Prevención y tratamiento de la infección por el virus de la influenza A.

Presentación y dosis. Amantadina en cápsulas 100 mg.

Rimantadina cada 100 mL, solución, gotas clorhidrato de rimantadina de 1 y 5 g y de 100 mg; dosis100 mg/12 h (100 mg/día en el caso de mayores de 65 años) durante 5 a 7 semanas o hasta 2 semanas después de la vacunación con cepas adecuadas.

No debe considerarse un sustituto de la vacuna. La dosis debe reducirse en los niños y en los mayores de 65 años.

La resistencia a estos fármacos aparece con rapidez y, por tanto, el tratamiento se debe suspender en cuanto se considere clínicamente justificado (3 a 5 días de tratamiento o 1 a 2 días después de resolverse los síntomas).

Cidofovir

Es un análogo nucleótido monofosfato de la citosina.

Espectro de acción. Efectivo frente a virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus de la varicela-zoster, citomegalovirus (incluyendo cepas resistentes al ganciclovir y foscarnet), virus de Epstein-Barr, papilomavirus humanos y poliomavirus humanos.

Mecanismo de acción. No requiere de enzimas virales para su activación intracelular, pues contiene un grupo fosfonato que no requiere fosforilación dependiente del virus. Las enzimas celulares convierten el cidofovir en la forma difosfonato activa, que tiene una larga semivida intracelular. Actúa como inhibidor competitivo de la ADN-polimerasa, y también como finalizador de cadena o como desestabilizador del ADN viral una vez incorporado.

Farmacocinética. Tiene un $t_{½}$ de 17 a 30 h, lo que permite su administración semanal. Se elimina inalterado por orina en 80 %.

Efectos adversos. Nefrotoxicidad manifiesta por proteinuria, una forma de minimizarla es manteniendo una adecuada hidratación y con el empleo de probenecid, sin embargo, los efectos secundarios del probenecid, entre ellos exantema, cefalea y fiebre, pueden ser suficientemente serios para impedir su administración; neutropenia y fiebre e iritis e hipotonía

cuando se administra en inyección intravítrea. Estos efectos secundarios ocurren a pesar de la administración concomitante de probenecid.

Interacciones. Interacciones farmacocinéticas con cotrimoxazol, didanosina, fluconazol y aminoglucósidos.

Usos. Retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH o en pacientes resistentes a otros fármacos.

Por vía tópica se emplea para el herpes simple mucocutáneo que no responde al aciclovir v.o. o i.v.

Presentación y dosis. Solución para inyección de 375 mg/5 mL y ámpulas de 20 g (presentación intravítrea). Dosis, el tratamiento de inducción para la retinitis por citomegalovirus en pacientes infectados por el VIH consiste en administración i.v. de 3 a 5 mg/kg (diluido en 100 mL de solución salina) una vez a la semana durante 2 semanas, y para el tratamiento de mantenimiento se administra la misma dosis cada 15 días. La eficacia es similar a la del gangiclovir o el foscarnet.

Tópico en infecciones por virus del herpes simple.

Fórmulas intravítreas especiales (inyecciones de 20 g) en pacientes con retinitis por citomegalovirus resistente a otros fármacos.

Interferones

Son un grupo de proteínas sintetizadas por las células eucariotas que se han afectado por infecciones virales o por otros estímulos tales comocélulas tumorales, antígenos bacterianos, ácidos nucleicos extraños, etc.

Para uso clínico se han aislado 3 tipos de IFN:

1. INF α o leucocitario: producido por monolitos, macrófagos y linfocitos B. Los más empleados son el $\alpha_{2\text{-a}}$, $\alpha_{2\text{-b}}$ y $\alpha_{\text{n-3}}$
2. INF β o fibroblástico: producido por los fibroblastos y las células epiteliales
3. INF γ o inmune: producido por los linfocitos T.

Mecanismo de acción antiviral. Bloquea de forma selectiva la traducción y transcripción del ARN vírico, deteniendo así la replicación del virus sin alterar la función de la célula huésped normal.

Acciones farmacológicas. Antivíricas (α y β); inmunomoduladoras (α, β y γ) dadas por el aumento de expresión en la superficie celular de los antígenos de histocompatibilidad de los tipos I y II, la regulación de la actividad de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos, la activación de los macrófagos y la elaboración de diversas citocinas y antiproliferativas(α y β).

Farmacocinética. Biodisponibilidad v.o. nula, se administran por vía s.c. o i.m.

Concentración máxima de 4 a 8 h, $t_{½}$ de 2,5 a 5 h, pero sus efectos antivirales persisten por varios días.

Atraviesan mal la barrera placentaria y alcanzan niveles bajos en el LCR. El IFN ß se absorbe menos que el a por vía i.m. y suele administrarse i.v.

Efectos adversos. Aparecen de 70 a 90 % de los casos y su gravedad es dosis dependiente (no sobrepasar los 10 millones de U); síndrome similar a la gripe a las 2 o 6 h de la administración y persiste durante 6 o 12 h que disminuye gradualmente hasta desaparecer tras las 2 o 3 primeras semanas. Puede aparecer incluso con la administración intralesional (50 %). Este síndrome puede prevenirse o minimizarse con el uso de fármacos analgésicos y antitérmicos y no es indicación para interrumpir el tratamiento; alteraciones neurológicas como ansiedad, depresión, estados confusionales, letargia, trastornos del gusto y del olfato, trastornos cognitivos y de la personalidad y raramente convulsiones; alteraciones gastrointestinales y hematológicas como granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia y disminución de CD4 en pacientes con SIDA

Otros. Fatiga, caída de cabello, hipertrigliceridemia, úlceras bucales, alteraciones seudoisquémicas en el ECG y bloqueo aurículoventricular, pueden exacerbar reacciones autoinmunes, inflamación y ulceración de la mucosa nasal cuando se administran por esta vía.

Usos. INF α. En hepatitis crónicas por virus de la hepatitis B, C, y D, condilomas acuminados refractarios a otros tratamientos, papilomatosis laríngea juvenil, prevención de rinitis causadas por rinovirus (por inhalación nasal), infecciones por virus del herpes simple y virus de la varicela-zoster y junto a antirretrovirales en el tratamiento del SIDA (tienen una capacidad inhibitoria dosis-dependiente sobre el VIH).

INF α. Para disminuir la frecuencia y gravedad de las infecciones bacterianas que acompañan a la enfermedad granulomatosa crónica.

Presentación y dosis. INF α2a recombinante de 3, 6 y 9 millones de U y 4 500 000 U. INF α2 b de 1, 3, 5, 6, y 10 millones de U.; INF α1-a de 6 660000 U e INF α1-b de 8 millones de U.

Dosis. Hepatitis B de 5 a 10 millones de U/i.v./día 3 días a la semana durante 4 o 6 meses; en hepatitis D 9 millones de U i.v., 3 veces a la semana durante 12 meses; en hepatitis C entre 3 y 6 millones de U i.v., 3 veces por semana durante 6 o 12 meses y en condilomas acuminados 1 millón de U en cada lesión 3 veces por semana durante 3 semanas (Cuadro 25.2).

Cuadro 25.2. Resumen de otros antivirales

La ribavirina tiene un amplio espectro de acción siendo efectiva en el tratamiento de infecciones por virus causantes de afecciones respiratorias así como para virus de la hepatitis, constituyendo una opción terapéutica importante para la hepatitis B. Sus reacciones adversas son dependientes de la vía de administración utilizada, destacándose el empeoramiento de la situación respiratoria (inhalatoria), la hemólisis (vía parenteral), y la anemia con reticulocitosis (vía oral a altas dosis)

El foscarnet tiene también un amplio espectro pero se utiliza fundamentalmente en las infecciones por citomegalovirus y en infecciones por herpes virus resistentes al aciclovir. Solo se administra por vía parenteral. Sus principales efectos adversos son la nefrotoxicidad y su acción quelante sobre iones divalentes, ocasionando alteraciones en las concentraciones de calcio, fósforo, magnesio y potasio

La amantadina y la rimantadina se usan en el tratamiento de infecciones por virus de la influenza A. Se administran por v.o. y sus principales efectos adversos son la neurotoxicidad y los trastornos gastrointestinales, lo que puede reducirse con la administración de dosis fraccionadas

El cidofovir se usa fundamentalmente en el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH o en pacientes resistentes a otros fármacos. Tiene un $t_{½}$ de 17 a 30 h, lo que permite su administración semanal. Se emplean las vías parenteral y tópica. Puede producir nefrotoxicidad que se reduce con una adecuada hidratación y con el empleo de probenecid

Los INF detienen la replicación viral sin alterar la función de la célula huésped normal. Además de sus acciones antivirales tienen acciones inmunomoduladoras y antiproliferativas. Para uso clínico se han aislado 3 tipos: α, β, y γ, que se administran por vía s.c. o i.m. Su toxicidad es dosis dependiente, produciendo un síndrome similar a la gripe que puede minimizarse con el uso de analgésicos y antitérmicos, así como alteraciones neurológicas y gastrointestinales. El INF α se usa en el tratamiento de las hepatitis crónicas por virus de la hepatitis B, C, y D y en condilomas acuminados refractarios a otros tratamientos. El INFγ se usa para disminuir la frecuencia y gravedad de las infecciones bacterianas que acompañan a la enfermedad granulomatosa crónica

Antirretrovirales y SIDA

En 1983, el médico y virólogo francés Luc Montagnier, profesor del Instituto Pasteur, descubre el retrovirus causante del SIDA, al que primero llamó LAV, y que en 1986 recibe la denominación internacional de VIH. La autoría de este descubrimiento fue reclamada por el profesor estadounidense Robert Gallo, conocido por sus investigaciones en el campo de los retrovirus humanos, iniciándose un proceso científico-investigativo que terminó por dar la razón al profesor Montagnier del Instituto Pasteur. No obstante, en el año 2000 ambos fueron galardonados con el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica.

El VIH es un miembro de los lentivirus, subfamilia de los retrovirus. Representantes de este grupo pueden infectar a humanos y a primates no humanos. Estos virus tienen varias características en común: período de incubación prolongado antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, infección de las células de la sangre y del sistema nervioso y supresión del sistema inmunitario. La característica única que distingue a los retrovirus y permite su clasificación es la necesidad de transformar su información genética, que está en forma de ARN, en ADN (proceso de transcripción inversa) mediante una enzima que poseen, conocida como transcriptasa inversa.

Se han identificado 2 especies de VIH, denominadas VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es el más extendido en el mundo. La distribución del VIH-2 (identificado en 1986 en el Instituto Pasteur a partir de 2 pacientes africanos con SIDA que no presentaban reactividad serológica frente al VIH-1) está más limitada geográficamente, teniendo su epicentro en África occidental (Guinea-Bissau, Senegal, Costa de Marfil y Camerún), aunque también existe y se propaga lentamente en la India, Portugal, Angola, Mozambique y Brasil. En Europa, se han descrito más de un millar de sujetos infectados por el VIH-2, la mayoría en Francia y Portugal.

Tanto el VIH-1 como el VIH-2 son capaces de disminuir el número de linfocitos CD4+ (o T4) (Fig. 25.5) y ocasionar SIDA en personas infectadas, aunque difieren en su historia natural (Tabla 25.4).

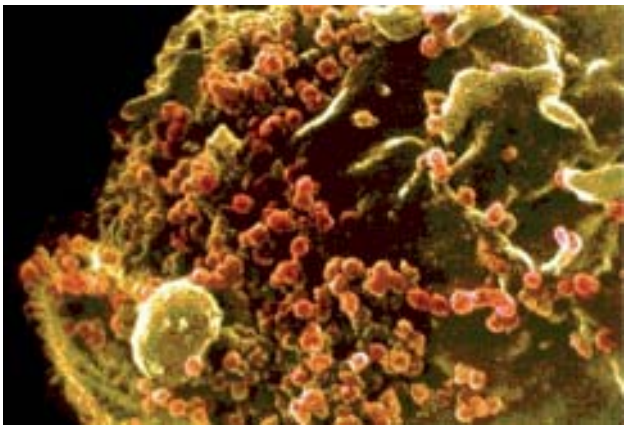


Fig. 25.5. Linfocito T infectado por VIH.

Tabla 25.4. Diferencias entre VIH1 Y VIH2

Aspectos a comparar	VIH1	VIH2
Similitud al virus de la inmunodeficiencia del simio	Menos cercano filogenéticamente	Más cercano filogenéticamente.
Patogenicidad y transmisibilidad	Más patogénico y menos transmisible	Menos patogénico y menos transmisible
Tiempo entre la infección y la aparición de SIDA	Menor	Mayor
Tiempo de supervivencia tras el diagnóstico de SIDA	Menos prolongado	Más prolongado
Carga viral	Mayor	Menor
Destrucción de CD4	Mayor	Menor
Asociación con tuberculosis	Mayor	Menor
Asociación con sarcoma de Kaposi	Sí	No
Sensibilidad a los análogos de nucleósidos *in vitro*	Sí	Menor

Replicación viral

El VIH se enlaza con la proteína CD4 de la superficie de los linfocitos T y a continuación la envoltura vírica es hidrolizada y se funde con la membrana plasmática. Esta fusión libera en la célula el nucleoide del virus, y la enzima transcriptasa inversa transforma el ARN vírico en ADN de doble cadena. Este ADN vírico penetra en el núcleo celular y se integra en el ADN celular mediante la acción de la enzima integrasa. Los mecanismos celulares normales transcriben el ADN integrado en nuevas moléculas de ARN vírico y ARN mensajero vírico, que a su vez dirige la síntesis de nuevas proteínas víricas. Estas y el ARN vírico se organizan en un nuevo nucleoide vírico. La enzima proteasa fragmenta la poliproteína viral gag-pol en sus subunidades funcionales generándose nuevas partículas víricas que abandonan el linfocito T, del que toman un fragmento de membrana para utilizarlo como envoltura y lo destruyen, lo cual paraliza el sistema inmunológico (Fig. 25.6).

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento de los pacientes infectados con VIH/SIDA son:

1. Prolongar la vida del paciente.
2. Mantener, en la medida de lo posible, la mejor calidad de salud y de vida.

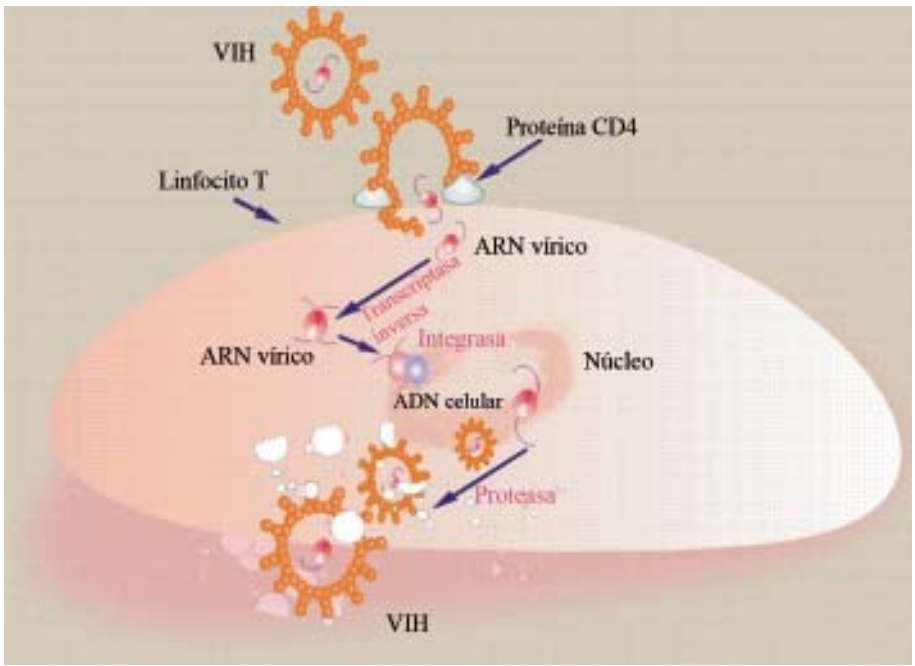


Fig. 25.6. Ciclo vital del VIH.

Para lo cual se hace necesario:

a) Limitar en todo lo posible el número de células infectadas.
b) Preservar la respuesta inmunológica del organismo contra el VIH.
c) Reducir el nivel basal de carga viral.
d) Prevenir las infecciones oportunistas y los tumores malignos.
e) Minimizar los efectos adversos del tratamiento.

Se han utilizado diversos fármacos antirretrovirales que actúan en distintas fases del ciclo de replicación viral y aún cuando su efecto antiviral no es sorprendente, la disponibilidad de nuevos fármacos, con diferentes mecanismos de acción, abrirá nuevas posibilidades para el tratamiento de la infección por VIH.

El primer antirretrovírico (AZT, la zidovudina) fue introducido en 1987. A lo largo de los siguientes 10 años se han realizado multitud de ensayos clínicos con antirretrovirales cuyo mecanismo de acción es inhibir la transcriptasa inversa o la proteasa del VIH.

Clasificación de antirretrovirales:

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa:
   a) Análogos de los nucleósidos (ITIAN): precisan metabolizarse (incorporar 3 moléculas de fosfato) para ser activos.
   b) No análogos de los nucleósidos (ITINAN): que no precisan activarse y son específicos del VIH-1.
2. Los inhibidores de la proteasa (IP): actúan en la fase final del ciclo de replicación vírica, no precisan activarse, y todos son moléculas relativamente complejas.
3. Inhibidores de la integrasa: buscan bloquear la enzima integrasa para evitar que se lleve a cabo el proceso de integración. Actúan en una etapa diferente del ciclo vital del virus que los medicamentos existentes.
   a) L-870,810.
   b) S-1360.
4. Los inhibidores de la entrada a las células en la penetración del VIH a las células con receptores CD4 existen 3 pasos cruciales:
   a) Unión del VIH al receptor CD4.
   b) Unión a los correceptores.
   c) Fusión del virus a la célula.

Existen fármacos en desarrollo que inhiben cada uno de estos pasos. Al conjunto de esos medicamentos se le conoce con el nombre de inhibidores de la entrada:

a) Inhibidores de la unión al receptor: BMS-806 Pro-542.
b) Antagonistas de los correceptores: SCH-C, Pro-140, AMD-3 100.
c) Inhibidores de la fusión: son una de las nuevas familias de antirretrovirales que bloquean la entrada del VIH al interior de las células y evitan así su replicación posterior, mientras que los fármacos convencionales, como los inhibidores de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa, actúan una vez que el virus ya se ha introducido en las células.

En septiembre de 1995, los resultados preliminares del estudio europeo-australiano DELTA (Delta, 1995) y el estudio americano ACTG 175 (Hammer y otros, 1996) atrajeron la atención sobre los análogos de los nucleósidos. Llegó a ser aparente que la terapia combinada con dos análogos de nucleósidos era más eficaz que la monoterapia.

Ambos estudios demostraron que era potencialmente de mayor importancia el tratamiento iniciado de inmediato con 2 análogos de nucleósidos, que usarlos en forma secuencial.

Entre diciembre de 1995 y marzo de 1996, los 3 inhibidores de proteasa (saquinavir, ritonavir e indinavir) fueron aprobados para el tratamiento del VIH (Tabla 25.5). Los primeros resultados del estu-

Tabla 25.5. Características farmacológicas de los antirretrovirales

Antirretroviral	Farmacocinética	Reacciones adversas	Dosis
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa		**Toxicidad principal hematológica**	**250 mg c/12 h**
Zidovudina	Buena absorción v.o., que aumenta con el estómago vacío, biodisponibilidad 65-70 %, y un tiempo de vida media de 1,0-1,5 h. Se metaboliza en el hígado por glucuronidación y se elimina por el riñón en 15 y 25 %	cefalea, náuseas, pigmentación ungueal y miopatía	
	(anemia, neutropenia, macrocitosis),		

Tabla 25.5. Continuación.

Antirretroviral	Farmacocinética	Reacciones adversas	Dosis
Didanosina	Tiene pobre solubilidad a pH gástrico, los alimentos reducen su absorción hasta en 50 %. Su concentración en LCR es solo 20 % de la plasmática. Atraviesa barrera placentaria y se excreta inalterado por la orina entre 35 y 60 %, el resto se elimina por las vías metabólicas de las purinas, se degradan en hipoxantina y ácido úrico	Pancreatitis (6 %), hiperamilasemia, neuropatía periférica, diarrea, intolerancia gastrointestinal, hiperuricemia. Puede disminuir la absorción de fármacos que necesitan un medio ácido si se dan conjuntamente: ketoconazol, dapsona, indinavir, quinolonas y delavirdina	En ayunas: > 60 kg: 200-250 mg/12 h < 60 kg: 125-167 mg/12 h
Zalcitabina	Biodisponibilidad v.o. entre 85 y 88 %, los alimentos disminuyen su absorción. Alcanza bajas concentraciones en LCR. No sufre metabolismo hepático y 70 % se elimina por el riñón sin cambios	Neuropatía periférica, úlceras orales, cefalea, mialgias y erupción cutánea	0,75 mg c/8 h
Estavudina	Biodisponibilidad v.o. de 85 %. Alcanza, en el LCR, concentraciones de 40 % de las plasmáticas. El 45 % se elimina por el riñón en forma activa	Neuropatía periférica, náuseas, vómitos, pancreatitis, alteraciones del sueño y manía	> 60 kg: 40 mg/12 h < 60 kg: 30 mg/12 h
Lamivudina	Biodisponibilidad v.o. de 85 %, los alimentos no modifican significativamente su absorción. Atraviesa la BHE, alcanzando pobres concentraciones en LCR. Metabolismo hepático entre 5 y 10 %. Se excreta por el riñón de forma inalterada	Neuropatía periférica, mareo, insomnio, nerviosismo e intolerancia gastrointestinal. Muy buena tolerancia	150 mg 2 veces/día
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa			
Nevirapina	Biodisponibilidad v.o. de 90 %, que no se modifica con la presencia de alimentos. Es lipofílica. Atraviesa barrera placentaria y se excreta en la leche materna. Concentraciones en LCR de 45 % de las plasmáticas. Metabolismo hepático, es inductor del citocromo P450, Se elimina en 80 % por la orina y en 10 % por las heces 200 mg/24 h (2-4 semanas),	Erupción cutánea (30 %-35 %), aumento de las transaminasas hepáticas, a veces franca hepatitis, fiebre, náuseas y cefalea	200 mg/24h (2-4 semanas) seguir con 400 mg/día
Delavirdina	Buena absorción v.o., biodisponibilidad 85 %, unión a proteínas plasmáticas 98 % tiempo de vida media 5,8 h. Metabolismo hepático, es inhibidor del citocromo p450 (CYP3A). Excreción renal	Principalmente erupción cutánea. Aumenta los niveles de saquinavir e indinavir cuando son usados a dosis terapéuticas	En ayunas 150-300 mg c/12 h

Tabla 25.5. Continuación.

Antirretroviral Dosis		Farmacocinëtica	Reacciones adversas
Inhibidores de la proteasa			
Saquinavir	Escasa biodisponibilidad v.o. (4 %) que mejora con la presencia de alimentos. Unión a proteínas plasmáticas de 98 %. Alcanza pobres concentraciones en LCR. Metabolismo hepático por citocromo p450, sufre un intenso metabolismo de primer paso. Se elimina en 88 % por las heces fecales	Náuseas, diarrea, malestar abdominal y aumento de creatinfosfoquinasa. Bien tolerado. El menos potente de los inhibidores de la proteasa posiblemente por la escasa biodisponibilidad v.o.	Con las comidas: 600 mg c/8 h
Ritonavir	Biodisponibilidad v.o. de 60-70 %, unión a proteínas plasmáticas de 98 %. Atraviesa mal la BHE. Se metaboliza en el hígado y se excreta en 86 % por las heces y en 11 % por la orina	Efectos secundarios frecuentes. Náuseas, vómitos, diarrea, mal sabor en la boca y parestesias circumorales. Aumento de transaminasas, triglicéridos, creatinfosfoquinasa, GGT y ácido úrico. El aumento progresivo de la dosis al comienzo del tratamiento mejora la tolerancia. Interacciones medicamentosas frecuentes	600 mg c/12 h
Indinavir	Biodisponibilidad superior a 30 %, los alimentos disminuyen su absorción. Unión a proteínas plasmáticas de 60 %. Metabolismo hepático. Eliminación renal en menos de 20 %	Litiasis renal (2-3 %) que puede prevenirse con la ingesta de al menos 2 L de agua al día, aumento de bilirrubina indirecta e intolerancia gastrointestinal	En ayunas: 800 mg c/8 h
Nelfinavir	Las comidas aumentan su absorción. Unión a proteínas plasmáticas >98 %. Vol. Distribución 2-7 L/kg tiempo de vida media: 3,5-5 h. Metabolismo hepático. Se excreta por las heces	Diarrea y aumento de transaminasas. Buena tolerancia. Las cepas resistentes a nelfinavir pueden seguir siendo sensibles a los otros inhibidores de la proteasa	Con las comidas: 750 mg/día

dio ABT-247 informaban que la sola adición de ritonavir en solución v.o. disminuía la frecuencia de muerte y SIDA de 28 a 22 %.

Es necesario destacar que el ritonavir es un inhibidor muy potente de la isoenzima 3A4, una subunidad del sistema enzimático citocromo P 450, y las dosis pequeñas de ritonavir tienen la ventaja de aumentar los niveles en plasma de casi todos los inhibidores de proteasas (aumenta la vida media y la concentración máxima). De hecho, nelfinavir es el único fármaco en el cual no está recomendado el refuerzo con ritonavir debido a que los niveles en plasma no se incrementan significativamente. La interacción entre el ritonavir y otros inhibidores de la proteasa simplifican el esquema terapéutico reduciendo el número de tabletas diarias. Este refuerzo o potenciación del tratamiento parece ser más eficaz ante cepas resistentes del virus. La combinación más usada es ritonavir/saquinavir y parece estar asociada con un incremento del riesgo de efectos adversos. En general todas las combinaciones de inhibidores de la proteasa parecen tener la misma eficacia antirretroviral pero no se dispone aún de suficientes datos clínicos.

En la conferencia mundial sobre SIDA en Vancouver en junio de 1996, se debatió el uso de los llamados *cocktails* contra el SIDA que suponía la ingesta de 30 tabletas al día. La expresión de tratamiento antirretroviral altamente activo (TAVAA) llegó a difundirse en forma irreversible. El uso combina-

do de un no análogo de los nucleósidos, un análogo de los nucleósidos y un inhibidor de la proteasa, hizo que en tan solo 4 años, entre 1994 y 1998, la incidencia de SIDA en Europa se redujera de 30,76 a 2,5 por 100 pacientes-años, lo que significa, a menos de una décima parte.

En el año 2003 sale al mercado el T-20 (enfuvirtida y fuzeon®), que constituye un importante avance en el tratamiento del VIH, ya que no presenta resistencia cruzada con ninguno de los antirretrovirales disponibles. Los pacientes con una carga viral bien controlada o quienes tienen opciones clásicas de TAVAA, probablemente no requieren T-20 de inmediato. Sin embargo, como terapia de salvamento, el fármaco parece ser útil aunque su efecto antiviral después de 1 año se considera pequeño.

No obstante la epidemia continúa. En el año 2006, se estimaba que 39,5 millones de personas vivían con VIH en todo el planeta, de ellos, solo 1,6 millones recibían tratamiento antiretroviral.

Hasta el año 2006, en Latinoamérica había 1,7 millones de infectados, de los cuales murieron ese año 65 000.

En el mundo, de 5 personas con riesgo de infectarse, menos de 1 tiene acceso a los servicios básicos de prevención, y solo 1 de 8 que quiera someterse al test de VIH, puede hacerlo.

Algunos otros fármacos están en líneas de desarrollo y en espera de ser autorizados en los próximos años. La investigación también se está enfocando en la inmunomodulación con vacunas o citocinas (IFN e IL).

Resistencia a los antirretrovíricos

Se asocian a la aparición de mutaciones puntuales en el gen de la transcriptasa inversa. La resistencia a los antirretrovirales se desarrolla debido a la selección de cepas preexistentes, con mutaciones en los genes que codifican la transcriptasa inversa o la proteasa. Estas mutaciones, si son viables, pueden condicionar reducciones en la sensibilidad fenotípica (antivirograma) que oscilen entre 4 (mínima detectable) y más de 1 000 veces. La selección de mutantes resistentes es teóricamente evitable durante períodos prolongados reduciendo la replicación viral hasta casi cero. Para esto, se precisa una potencia antirretrovírica que en el momento actual solo se logra mediante combinaciones de 3 medicamentos, incluyendo 2 inhibidores de la transcriptasa inversa a análogos de nucleósidos y un inhibidor de la proteasa o de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos. La selección de resistencias, con más o menos rapidez y de mayor o menor nivel, es inevitable con otras estrategias terapéuticas. En líneas generales hay que decir que los principios aplicables al tratamiento de la tuberculosis son extrapolables al tratamiento antirretroviral.

Estrategias terapéuticas

La indicación de la terapia antiretroviral se basa en el cuadro clínico, el conteo de linfocitos T CD4, y la carga viral. No obstante, el mejor momento para iniciarla continúa siendo motivo de debate.

Existen muchas Guías para el tratamiento de la infección por VIH, pero se debe recordar que las guías y lineamientos únicamente proveen puntos de referencia y no son rígidas. El tratamiento debe ser individualizado y deben tenerse en cuenta múltiples factores además de la valoración clínica, la carga viral y el conteo de CD4, aunque estos son los fundamentales. La existencia de enfermedades asociadas, el embarazo y la edad son algunos de ellos.

La mayoría de las guías concuerdan en iniciar tratamiento inmediatamente en todos los pacientes sintomáticos y en aquellos con un conteo de CD4 <200 células/μL. La decisión se vuelve más incierta en pacientes asintomáticos con conteo de CD4 >200 células/μL.

El Departamento de Salud del Instituto de SIDA de Nueva York recomienda iniciar TAVAA en los siguientes casos:

1. Pacientes con VIH sintomáticos independientemente de la carga viral y el conteo de CD4.
2. Pacientes con VIH asintomáticos con conteo de CD4 <350 células/μL y cualquier carga viral.
3. Pacientes con VIH asintomáticos con conteo de CD4 >350 células/μL y carga viral >100 000 copias/mL.

Deben discutirse los riesgos y los beneficios de iniciar TAVAA en pacientes asintomáticos con 2 mediciones sucesivas de carga viral mayor de 100 000 copias/mL y conteo de CD4 mayor que 350 células/μL. Debe advertirse que de no iniciar tratamiento el riesgo de desarrollar SIDA en los próximos 3 años aumenta hasta en 30 %.

Por su parte, la Guía de la Asociación Británica de VIH de 2008 recomienda iniciar tratamiento en los siguientes casos:

1. Conteo de CD4 <350 células/μL.
2. Carga viral >100,000 copias/mL.
3. Caída de conteo CD4 >80 células/año.
4. Cualquier comorbilidad con VIH.
5. Coinfección con hepatitis B y C.
6. Pacientes mayores de 50 años.
7. Riesgo significativo de enfermedad cardiovascular (< 20 %).

El éxito o la falla terapéutica, pueden ser evaluados a través de los criterios siguientes:

1. Virológico: disminución o aumento de la carga viral. Es el más temprano. Se entiende por éxito la disminución de la carga viral a menos de 50 copias/mL y por fallo el incremento a más de 5000 copias/mL.
2. Inmunológico: aumento o disminución de la cuenta de CD4. Se entiende por éxito el aumento por encima de 200 o 500 celulas/μL de CD4. Y por falla la ausencia de un aumento o una disminución de la cuenta de las células CD4. Esto depende, por supuesto, del conteo inicial de CD4.
3. Clínico: aparece más tardíamente, es dependiente del éxito virológico e inmunológico y difícil de evaluar, teniendo en cuenta que muchos pacientes son asintomáticos y debido a la aparición de efectos adversos a los fármacos. La falla clínica, de manera usual, se define como el desarrollo de una condición asociada a SIDA o la muerte.

En ocasiones, existe una respuesta discordante al tratamiento, o sea, se constata una baja carga viral sin aumento significativo de la cuenta de CD4. Esto es más común en pacientes de mayor edad.

La carga viral es el parámetro más importante en el monitoreo del tratamiento. A mayor carga viral, mayor será el riesgo de disminución de células CD4, con la subsiguiente progresión de la enfermedad o aparición de las enfermedades que definen el SIDA. Una carga viral superior a 100 000 copias/mL y en ocasiones mayor a 50 000 copias/mL), por lo general se considera alta.

Una vez iniciado el tratamiento, la carga viral deberá estar por debajo de 50 copias/μL después de 3 meses, o de 6 meses si al inicio era muy alta. A mayor disminución de la carga viral, mayor el tiempo de respuesta al tratamiento.

Por su parte, el éxito inmunológico, o sea, el aumento de CD4, es probablemente mejor predictor para medir el riesgo individual a la evolución a SIDA. Cuando las cifras superan los 400-500 células/μL, las evaluaciones de control se pueden efectuar con menor frecuencia, teniendo siempre en cuenta que los valores pueden variar de manera considerable de una medición a la siguiente, por lo que es muy importante explicar esto al paciente, a fin de evitar alegrías o preocupaciones infundadas.

Las combinaciones que se aconsejan incluyen (Tabla 25.6): 1. Dos ITIAN + un IP (reforzado o no), un ITINAN y otro ITIAN

Ninguna de las combinaciones está, claramente, demostrada como mejor que otra. La cantidad de tabletas es una consideración importante al escoger un esquema: a menor cantidad de tabletas mejor. También es necesario evaluar la cantidad y frecuencia de efectos adversos y la aparición de resistencias.

Dos análogos de los nucleósidos más inhibidores de la proteasa. Sobre esta combinación se dispone de abundante información clínica que data de períodos largos de estudio, y es poco probable la

Tabla 25.6. Agentes antirretrovirales recomendados como tratamiento inicial para la infección por VIH

ITIAN		**ITINAN/IP**
Tenofovir + lamivudina		Lopinavir/ritonavir
Tenofovir + emtricitabina		Fosamprenavir/ritonavir
Abacavir + lamivudina		Efavirenz*
	Más	Nevirapina**
Alternativas		Alternativas
Zidovudina + lamivudina		Saquinavir/ritonavir
Zidovudina + emtricitabina		

Fuente: Hoffmann C, Mulcahy F. Which HAART to start with En: Hoffmann-Rockstroh-Kamps. *HIV Medicine* 2007 Enero 2007.
Las combinaciones de ITIAN recomendadas en la columna superior izquierda también se pueden combinar con las alternativas de la columna inferior derecha y viceversa.

* Precaución en mujeres en edad fértil por su teratogenicidad.

** Precaución si conteo de CD4<200 células/μL (mujeres) y <400 células/μL (hombres), por hepatotoxicidad.

aparición de resistencias. Sin embargo, tiene como desventajas la frecuencia de aparición de efectos adversos y el hecho de que requiere la ingestión de gran cantidad de tabletas.

Dos análogos de los nucleósidos + un no análogo de los nucleósidos. Con esta combinación, la supresión de la carga viral es equivalente o mayor a la obtenida cuando se agrega un inhibidor de la proteasa y esto se logra con la ingestión de pocas tabletas en el día. Entre sus desventajas se cuentan que ocurren resistencias cruzadas rápidamente, que su efecto clínico no está del todo comprobado y que requiere vigilancia inicial por la aparición de reacciones alérgicas, fundamentalmente con nevirapina.

Tres análogos de los nucleósidos. Requiere pocas tabletas, tiene una dosificación sencilla, pero no hay estudios clínicos concluyentes sobre esta combinación y probablemente sea la menos potente de todas.

Todos los fármacos deben ser utilizados de manera simultánea a las dosis terapéuticas recomendadas, es decir, no es prudente ni aumentar la dosis progresivamente, ni disminuirla en la medida que se obtengan mejorías clínicas y/o de laboratorio. El tratamiento debe administrarse por tiempo indefinido, aunque es posible interrumpirlo de forma permanente en algunos casos y temporal en otros, aún no existe un análisis claro del riego/beneficio de estas modalidades terapéuticas.

A pesar de los grandes avances alcanzados en materia de tratamiento antirretroviral, aun hoy la erradicación del VIH del organismo de forma total no se ha logrado, lo que implica que los pacientes están destinados a recibir tratamiento durante el resto de sus vidas.

No obstante, la terapéutica de la infección por VIH/SIDA es aún un campo en continua evolución, una intrincada madeja que podrá desentrañarse en la medida en que se vayan incorporando nuevos conocimientos procedentes tanto de la investigación básica como de la clínica (Cuadro 25.3).

Cuadro 25.3. Resumen antiretrovirales y SIDA

El VIH es un retrovirus que infecta las células de la sangre y del sistema nervioso y provoca supresión del sistema inmunitario. Tiene un período de incubación prolongado antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad y tiene la característica (común con otros retrovirales) de transformar su información genética, que está en forma de ARN, en ADN, mediante la enzima transcriptasa inversa

Se han identificado 2 especies patógenas para el hombre: el VIH1 y el VIH2, ambos capaces de disminuir el número de linfocitos CD4+ (o T4) y ocasionar SIDA

El VIH se enlaza con la proteína CD4 de la superficie de los linfocitos T y una vez dentro de la célula ocurren una serie de reacciones enzimáticas (mediadas por la transcriptasa inversa y la proteasa) que culminan con la formación y liberación de un nuevo nucleoide vírico que destruye el linfocito T y paraliza el sistema inmunológico

Los fármacos antirretrovirales actúan en distintas fases del ciclo de replicación viral (inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa) o bloquean la entrada del virus al interior de la célula (inhibidores de la fusión)

Excepto la didanosina, el saquinavir y el indinavir, el resto de los miembros del grupo tiene una biodisponibilidad oral superior a 80 %, siendo esta su principal vía de administración

Las principales toxicidades de los antirretrovirales se refieren a los trastornos gastrointestinales, la neuropatía periférica, el aumento de las transaminasas hepáticas y la producción de anemia y neutropenia

La mayoría de las guías concuerdan en iniciar tratamiento inmediatamente en todos los pacientes sintomáticos y en aquellos con un conteo de CD4 <200 células/αL. La decisión se vuelve más incierta en pacientes asintomáticos con conteo de CD4 >200 células/μL.La iniciación de la terapia debe ser individualizada para cada paciente y las combinaciones de fármacos más recomendadas incluyen: dos IT nucleósidos + un IP (reforzado o no) ó un IT no nucleósido y otro IT nucleósido

Los fármacos deben administrarse a las dosis terapéuticamente recomendadas desde el inicio, sin modificar la dosis a lo largo del tratamiento que se administrará por tiempo indefinido

Bibliografía

BG Gazzard on behalf of the BHIVA Treatment Guidelines Writing Group (2008): British HIV Association guidelines for treatment of HIV-infected adults with antirretroviral terapy, 2008. Disponible en http://www.bhiva.org/files/file1030835.pdf

Echevarría, S. y A. Mediavilla A. "Fármacos antivíricos". En Flórez, J. Farmacología humana. Pp. 1187-1211.

El Manual Merck, CD.10aed., Edición del centenario. Disponible en CD-ROM.Enciclopedia Encarta. Disponible en CD-ROM

Farreras, R. (2000): Medicina Interna. Sec. 17 cap. 268. Disponible en CD-ROM.

García, G.L. y M. Cárdenas (2002): "Actualización sobre antivirales". Sintefarma 8(1): enero-junio.

García-Lechuz, J.M. (1999): "Fármacos activos en la infección por virus del género herpes". En "Programa de actualización clínica en enfermedades infecciosas". Revista Medicine. Disponible en CD-ROM.

Gatell, J.M. (1999): "Antirretrovíricos". En "Programa de actualización clínica en enfermedades infecciosas". Revista Medicine. Disponible en CD-ROM.

Hoffmann, R. y Kamps (2007): HIV Medicine. Flying Publisher. Adaptado de: www.hivmedicine.com.

Holguín, Á. y V. Soriano V. (1998): "¿Cuántos VIH existen?" Med Clin (Barc); 110: 657-661.

Jano On-line y agencias (2003): El Instituto Pasteur detecta coronavirus en muestras de pacientes con neumonía atípica. Disponible en http//:www.doyma.es

Lehninger, A.L. (1981): Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. Replicación y transcripción del DNA. Edición Revolucionaria, 2da. ed., pp. 903-930.

New York State Department of Health AIDS Institute. Antiretroviral therapy 2008. Disponible en: http://www.hivguidelines.org/GuidelineDocuments/a-arv.pdf

Parras, F. (1999): "Epidemiología actual de la infección por VIH/SIDA". En "Programa de actualización clínica en enfermedades infecciosas". Revista Medicine. Disponible en CD-ROM.

Raffanti, S. Y D.W. Haas (2003): "Antimicrobianos. Antirretrovirales". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México DF. 10ma. ed., pp. 1365-96.

Uriarte, E. (2001): "Farmacología. Quimioterapia antiviral a comienzos del siglo XXI". Offarm; 20 (4): 80-104.

UNAIDS/WHO (2006): "Global facts and figures 2006". Disponible en http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/20061121_EPI_FS_GlobalFacts_en.pdf.

Verdejo, J. (1999): "Fármacos activos en la infección por citomegalovirus". En "Programa de actualización clínica en enfermedades infecciosas". Revista Medicine. Disponible en CD-ROM.

Capítulo 26

Antimicóticos

Nuvia Pérez Cruz

Introducción

Las micosis son las enfermedades producidas por hongos, microorganismos eucariotes que poseen una membrana nuclear discreta y un núcleo que contiene varios cromosomas. Las paredes celulares de los hongos (palabra que proviene del latín *fungi*) son rígidas y por lo general están formadas por quitina, glucano y manoproteínas; además, la membrana citoplasmática contiene esteroles (alcoholes esteroides), principalmente ergosterol, que constituye el blanco de acción de algunos fármacos antimicóticos o antifúngicos (Fig. 26.1).

Morfológicamente los hongos pueden ser: filamentosos o levaduriformes:

Filamentosos o mohos. Están constituidos por filamentos denominados hifas, al conjunto de las cuales se les denomina micelio. Este tipo de hongos se desarrolla lentamente durante 1 o 2 semanas, formando colonias macroscópicas de aspecto algodonoso, velludo o pulverulento.

Levaduriformes. Están constituidos por células individuales ovales o redondas. Crecen más rápido que los filamentosos (1 a 4 días) y constituyen colonias de aspecto cremoso.

Otros hongos son dimórficos, pueden presentar morfología filamentosa o levaduriforme, en dependencia del medio, temperatura y otros factores. El dimorfismo permite a muchos hongos que existen en la naturaleza como mohos cambiar a la forma de levadura en el hospedero y así volverse patógeno (Fig. 26.2). Por ejemplo, *Candida albicans* existe en forma de levadura como flora normal, pero se vuelve invasora en forma de filamento.

Las infecciones fúngicas, con frecuencia causadas por mecanismo invasor, pueden clasificarse de acuerdo con la forma de adquisición, con los órganos o sistemas que afectan, y con la virulencia del hongo.

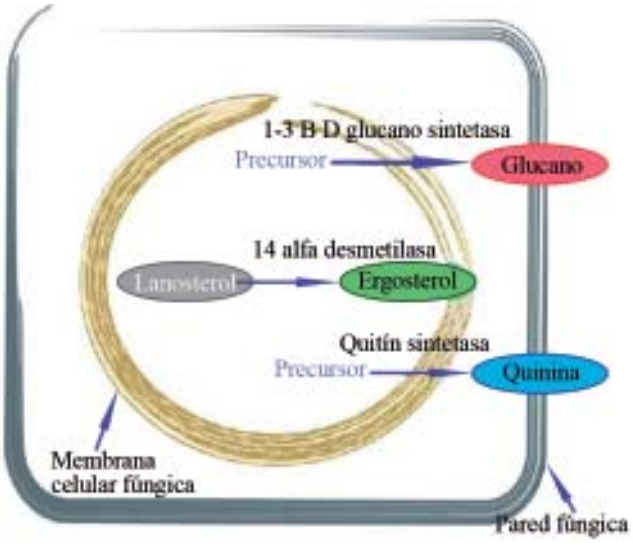


Fig. 26.1. Pared fúngica: componentes fundamentales de la pared y la membrana fúngicas y ergosterol como blanco de acción de algunos fármacos antimicóticos.

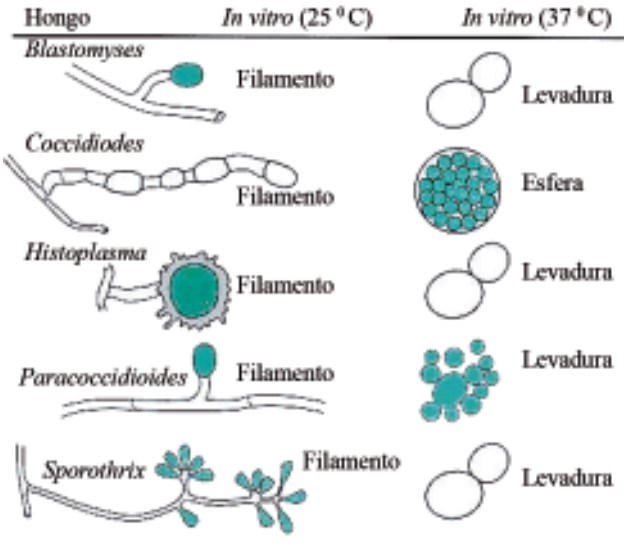


Fig. 26.2. Dimorfismo que permite a muchos hongos que existen en la naturaleza (mohos) cambiar a la forma de levadura en el hospedero y así volverse patógeno.

Según la forma de adquisición:

1. Endógenas: el agente causal se encuentra formando parte de la flora microbiana normal del individuo, y solo produce enfermedad cuando existen factores predisponentes tales como enfermedades crónicas debilitantes, diabetes, tratamiento prolongado con esteroides, antimicrobianos de amplio espectro y otros.
2. Exógenas: el agente causal se halla, en la mayoría de los casos, en el suelo y el hombre lo adquiere de forma accidental.

Según órgano o sistema afectado:

1. Superficiales: afectan la piel, el pelo y las uñas, por la capacidad que tienen estos organismos de digerir la queratina. Pueden ser cutáneas o subcutáneas.

   Las micosis cutáneas pueden subdividirse en:

   a) Dermatofitosis o tiñas: producidas por diversas especies de hongos: *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*.

   b) Dermatomicosis: ocasionadas por varias especies del género candida: *Candida albicans*, *Candida parapsilopsis*, *Candida pseudotropicalis*, etc., siendo *Candida albicans* la cultivada con mayor frecuencia. La infección por candida puede aparecer en cualquier localización, pero su incidencia es mayor en diversas mucosas (orofaríngea, vaginal, rectal, etc.); es en especial importante la candidiasis cutáneo-mucosa, que afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos o debilitados.

   Las micosis subcutáneas son producidas por inoculación traumática del hongo en el tejido subcutáneo. Se describen 3 tipos: cromoblastomicosis (causada por *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Cladosporium carionii* y *Phialophora verrucosa*), esporotricosis (causada por *Sporothrix schenckii*) y micetoma (causado por *Pseudallescheria boydii* y *Nocardia brasiliensis*).
2. Sistémicas o diseminadas: estos hongos penetran en el organismo en general por vía respiratoria y se asientan en ella o en el parénquima pulmonar; posteriormente, el hongo se puede diseminar por vía sanguínea a otros órganos; el foco inicial puede encontrarse también en la piel o las mucosas. Con frecuencia son muy graves.

Según la virulencia del hongo:

1. Primarias: afectan a hospederos normales.
2. Oportunistas: afectan a individuos con compromiso inmunológico.

En la tabla 26.1 se resumen los gérmenes que con más frecuencia producen cada una de estas micosis y en la tabla 26.2 se resume el espectro de los fármacos antimicóticos.

Una parte considerable de los hongos son saprófitos, y solamente alrededor de 300, de las 70 000 especies conocidas, son capaces de invadir al hombre o a los animales. Si se exceptúan las intoxicaciones ocasionadas por la ingestión de setas o alimentos contaminados con micotoxinas, la capacidad de los hongos de causar enfermedad en humanos parece ser un fenómeno accidental. Sin embargo, como la mayoría de las micosis son oportunistas, son difíciles de controlar. El diagnóstico temprano y el tratamiento preventivo son importantes para reducir la mortalidad. El desarrollo de nuevos compuestos fungicidas que podrían darse como primera opción o en terapia combinada y las estrategias basadas en la immuno-restauración, son las áreas más importantes que se encuentran en vías de investigación.

Clasificación de los antifúngicos:

1. Antibióticos:
   a) De estructura poliénica:
      - Vía sistémica y tópica: anfotericina B.
      - Vía tópica: nistatina y natamicina.
   b) De estructura no poliénica: griseofulvina (v.o.).
2. Azoles:
   a) Imidazoles: miconazol y ketoconazol.
   b) Triazoles: itraconazol, fluconazol, saperconazol, posaconazol, ravuconazol y voriconazol.
   c) Para uso exclusivamente tópico: bifonazol, butoconazol, clormidazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol, tioconazol y terconazol.
3. Alilaminas: terbinafina y naftifina.
4. Pirimidinas fluoradas: flucitosina.
5. Equinocandinas y pneumocandinas: caspofungina, micafungina y anidulafungina.
6. Otros:
   a) Para uso tópico: clioquinol, tolnaftato, ácido undecilénico (micocilén), ciclopirox y haloprogina.
   b) Para uso sistémico: yoduro potásico.
7. En investigación:
   a) Inhibidores de la quitín sintetasa: polioxinas y nicomicinas.
   b) Pradimicinas y benanomicinas.
   c) Sordarina.
   d) Péptidos catiónicos.

Tabla 26.1. Gérmenes que con mayor frecuencia producen micosis

Micosis superficiales **Micosis**	**Agente causal**
Tinea capitis	*Trichophyton tonsurans* *Trichophyton violaceum* *Microsporum audouinii* *M. canis*
Tinea cruris	Dermatofitos y organismos levaduriformes (candidas)
Tinea barbae	El agente responsable se debe determinar con estudios microbiológicos
Dermatofítides o reacciones *ide*	Dermatofitos; se considera que se deben a la hipersensibilidad ante el hongo
Candidiasis	*Candida albicans*
Pitiriasis versicolor	Pityrosporum orbiculare (antes denominada *Malassezia furfur*)
Micosis sistémicas	
Micosis	Agente causal
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*
Coccidioidomicosis	*Coccidiodes immitis*
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*
Esporotricosis	*Sporothrix schenckii*
Criptococosis	*Cryptococcus neoformans*
Cromomicosis	*Fonsecaea pedrosoi* *F. compactum* *F. dermatitidis* *Phialophora verrucosa* *Cladosporium carrioni*
Mucormicosis	*Rhizopus, mucor, rhizo, mucor, cunninghamella, absidia*
Paracoccidioidomicosis	*Paracoccidioides brasiliensis*
Aspergilosis	*Aspergillus fumigatus*

Tabla 26.2. Espectro de los fármacos antimicóticos

Fármaco	**Espectro de acción**
Anfotericina B	Candidiasis superficial Micosis profundas (todas)
Griseofulvina	Microsporum *Epidermophyton* *Trichophyton*
Azoles	Micosis superficiales y profundas
Flucitosina	*Cryptoccocus neoformans*, *Candida*, *Torulopsis glabrata* y gérmenes causantes de cromomicosis
Terbinafina	Dermatofitos, candidiasis cutánea y pitiriasis versicolor
Equinocandinas	*Candida*, *Histoplasma capsulatum, Aspergillus spp*. y *Pneumocystis carinii*
Nicomicinas	*Candida immitis*, *Blastomyces dermatitidis* y *Histoplasma capsulatum* (y *Candida albicans* en combinación con azoles)
Pradimicinas	*Candida* spp. C. *Neoformans*, *aspergillus* spp. y dermatofitos
Sordarina	Candida albicans (también en especies resisitentes a azoles), *C. tropicalis* y *C. pseudotropicalis*. En *Histoplasma capsulatum*, *C. immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Blastomyces dermatitidis*
Péptidos catiónicos	Aspergilosis sistémica. Efectos dosis-dependiente sobre la supervivencia de ratones con candidiasis sistémica

Antibióticos

Anfotericina B

Es un antibiótico macrólido de estructura poliénica producida por el *Streptomyces nodosus*, que puede ser fungostático o fungicida en dependencia de la sensibilidad del hongo y de las concentraciones que alcance el fármaco en el lugar de la infección. Tiene actividad antimicótica frente a *Candida*, C*riptoccocus neoformans, Blastomyces dermatitides, Histoplasma capsulatum, Torulopsis glabrata, Coccidioides immitis, Paracoccidiodes braziliensis,* especies de *aspergillus* y gérmenes causantes de mucormicosis.

Mecanismo de acción. Se une al ergosterol presente en la membrana de los hongos sensibles y forma poros o canales, alteran la permeabilidad de esta y permiten la salida de iones sodio, potasio e hidrógeno, lo cual repercute de forma nociva en la célula fúngica (Figs. 26.3 y 26.4). Se invocan mecanismos de acción adicionales como son: posible daño oxidativo a las células mitóticas y cierta capacidad para potenciar la inmunidad celular del huésped.

Farmacocinética. Su absorción por v.o. es despreciable, por ello se utiliza esta vía solo en casos de infecciones fúngicas en el TGI.

Su unión a las proteínas plasmáticas es de 99 % y se encuentra en altas concentraciones en exudados inflamatorios. Las concentraciones mayores se encuentran en el hígado y el bazo, con cantidades menores en riñón y pulmones. Atraviesa pobremente la BHE, pero su penetración es mayor cuando las meninges están inflamadas. Se excreta lentamente por la orina (pueden encontrarse trazos hasta 2 meses después de su última administración). Su $t_{½}$ es de 15 días.

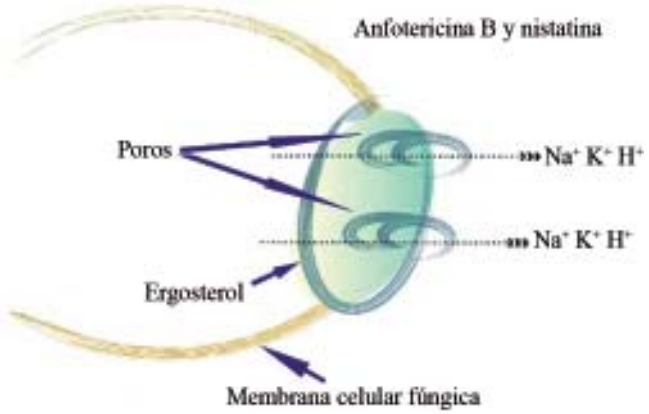


Fig. 26.3. Mecanismo de acción de los polienos. Los polienos se unen al ergosterol presente en la membrana de los hongos sensibles y forma poros o canales, alterando la permeabilidad de la misma y permitiendo la salida de iones sodio, potasio e hidrógeno, que repercute de forma nociva en la célula fúngica.

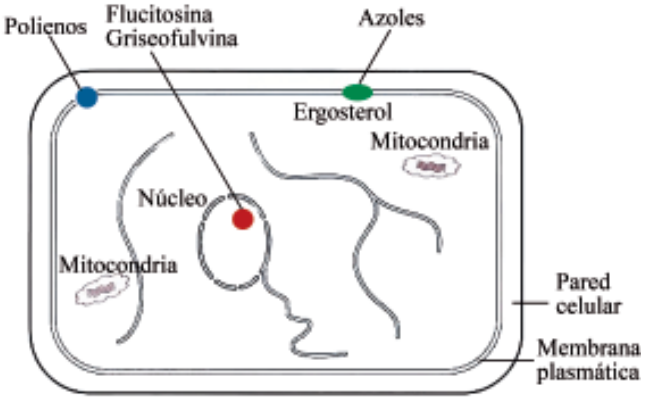


Fig. 26.4. Sitio de acción de los principales antifúngico. La griseofulvina produce la interrupción del huso mitótico, bloqueando de esta forma la división celular. Los azoles actúan alterando la permeabilidad de la membrana, al inhibir la síntesis de ergosterol. La flucitosina se desamina a un antimetabolito poderoso que deteriora la síntesis de DNA. Los polienos se unen al ergosterol formando poros o canales que alteran la permeabilidad de la membrana. Las equinocandinas inhiben a la enzima que forma los polímeros de glucano en la pared celular.

Efectos adversos. Reacciones agudas. Escalofríos, fiebre, mialgia, anorexia, náuseas, rara vez colapso hemodinámico e hipotensión. Se postula que ello se debe a la liberación de citoquinas pro inflamatorias (IL 1 y FNT) aunque no puede descartarse hipersensibilidad.

Nefrotoxicidad. Daño histológico permanente en los túbulos renales que se manifiesta inicialmente por kaliuresis e hipopotasemia, también se produce una disminución del bicarbonato que puede estar en relación con una acidosis tubular, disminución en la producción de eritropoyetina renal (anemia hipocrómica y normocítica) y aumento de urea y creatinina sérica. Puede aparecer hipomagnesemia. Se puede reducir el riesgo del daño renal mediante la hidratación pre y posinfusión con 500 mL de solución salina (si la situación clínica permite la sobrecarga de sal); evitar otros fármacos nefrotóxicos, por ejemplo radiocontrastes, aminoglucósidos, cisplatino, etc., y utilizando preparaciones lipídicas de anfotericina B.

Otros. Cefalea, náuseas, vómitos, pérdida de peso, deterioro de la función hepática, flebitis, *rash* cutáneo, trombocitopenia y leucopenia leve.

Usos. Es el tratamiento de elección en mucormicosis, aspergillosis invasora, esporotricosis extracutánea y criptococosis; se prefiere a los azoles en pacientes con: blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, o paracoccidioidomicosis rápidamente progresivas, o en pacientes inmunodeprimidos o con alteraciones en el SNC; en pacientes con neutropenia profunda y fiebre que no respondan a antibacterianos de amplio espectro y para prevenir las recidivas en pacientes con SIDA que hayan sido tratados con éxito por criptococosis o histoplasmosis.

Forma de administración, presentación y dosis. La anfotericina B deoxicolato (AMB) es la formulación clásica, una suspensión coloidal que contiene una sal, el deoxicolato, como disolvente.

Debido a su alta toxicidad se han preparado nuevas formulaciones para la vía i.v. que manteniendo el mismo espectro antifúngico, no presentan los inconvenientes del fármaco original anfotericina B en dispersión coloidal (ABCD) (complejo estable de anfotericina B y sulfato de colesterol); complejo lipídico de anfotericina B (ABLC) (complejo formado por concentraciones casi equimoleculares de anfotericina B y lípidos) y anfotericina B liposómica (L-AMB) (el fármaco se encuentra incluido en liposomas, que no son más que vesículas formadas por una o más membranas lipídicas que rodean un compartimento acuoso).

Estas nuevas formulaciones cuentan entre sus ventajas con una mayor tolerancia, una eficacia terapéutica mayor, el alcance de mayores concentraciones en el plasma, el LCR, músculo e hígado (excepto el complejo lipídico de anfotericina B, en la que las concentraciones plasmáticas alcanzadas son menores pero esto se compensa con la posibilidad de usar dosis mayores) y una mayor difusión hística.

Presentaciones. Bulbo de 50 mg (formulación convencional) y de 50 mg (formulación liposomal).

Dosis para formulación convencional de 0,7 a 1 mg/kg/día; dosis máxima 50 mg/día. Dosis de prueba de 1 mg en 50 mL de dextrosa a 5 %, administrarlo en 30 min. Si se produce reacción (escalofríos, temblor, etc.), debe disminuirse la dosis a 0,1 mg y administrarla entre 3 y 6 h y aumentarla según tolerancia (0, 25 mg/kg en 2 y 4 h). Debe continuarse el tratamiento con 5 o 10 mg en 500 mL de dextrosa a 5 % administradas en 4 o 6 h. Incrementar la dosis en los días siguientes en 10 mg o más de acuerdo con la severidad de su infección hasta llegar a la dosis máxima. Para prevenir su toxicidad se recomienda añadir al suero 50 mg de hidrocortisona + 5 mg de heparina si se utiliza una vía periférica; si se emplea la vía central, no es necesaria la heparina. Se recomienda añadir potasio (100 a 200 mEq/día) al tratamiento para prevenir hipopotasemia.

Niños. Dosis usual inicial de 0,25 a 1 mg/kg, incrementar gradualmente de 0,125 a 0,25 c/día hasta 1 mg/kg/día (dosis máxima diaria). Si existen infecciones severas se puede requerir hasta 1,5 mg/kg/día o en días alternos. Dosis diaria: velocidad de infusión de 4 a 6 h en 500 mL de dextrosa a 5 % a una concentración de 100 mg/mL.

Dosis para la formulación liposomal: adultos y niños 1 mg/kg/día en una sola dosis incrementada gradualmente hasta 3 mg/kg/día en una dosis única. Se debe infundir en 30 a 60 min en una concentración de 2 000 mg/mL de dextrosa a 5 %.

Nistatina

Es un macrólido tetraénico producido por el *Streptomyces noursei*. Tiene una estructura similar a la de la anfotericina B y el mismo mecanismo de acción (como se mostró en las figuras 26.3 y 26.4), pero es más tóxica y no se utiliza por vía sistémica.

Prácticamente no se absorbe desde las membranas mucosas o desde la piel y su uso se limita a infecciones fúngicas de la piel (candidiasis) y del TGI.

Está indicada en candidiasis mucocutáneas (estomatitis, muguet, vulvovaginitis, balanitis, intértrigo, eccemas y afecciones ungueales). También se puede utilizar en la descontaminación intestinal en pacientes neutropénicos.

Se usa en preparados para uso cutáneo, vaginal o v.o. En la actualidad se evalúa el uso de una nueva formulación: nistatina liposomal, que permitiría la administración por vía sistémica con una menor toxicidad.

Efectos adversos. Por vía tópica produce pocos efectos secundarios. Por v.o. a dosis altas produce, aunque con poca frecuencia, alteraciones gastrointestinales y diarreas.

Presentación y dosis. Gragea v.o. 500 000 U, polvo para suspensión 500 000 U/5 mL, tableta vaginal 100 000 U y crema (cada gramo contiene 100 000 U) por 1, 5 g.

Dosis. Candidiasis intestinal, adultos de 200 000 a 400 000 U por v.o. c/4 a 6 h, hasta 14 días. Niños prematuros y lactantes bajos de peso de 100 000 U v.o. c/6 h. Infantes mayores de 200 000 U por v.o., c/6 h. Niños mayores de 5 años igual a adultos. Micosis cutánea y vaginal una aplicación sobre la piel, 2 o 3 veces al día. Micosis vaginal 100 000 a 200 000 U/diarias durante 14 días.

Griseofulvina

Es un benzofurano, con un espectro de acción estrecho, que se aisló de cultivos de *Penicillium griseofulvum*. Es fungistática para varias especies de dermatofitos *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. No tiene efecto sobre las bacterias, ni sobre otros hongos.

Mecanismo de acción: Produce la interrupción del huso micótico interactuando con los microtúbulos polimerizados, bloqueando de esta forma la división celular fúngica (ver figura 26.4). Los azoles actúan alterando la permeabilidad de la membrana fúngica, al inhibir la síntesis de ergosterol. La flucitosina se desamina a un antimetabolito poderoso que deteriora la síntesis de ADN. Los polienos se unen al ergosterol y forman poros o canales que alteran la permeabilidad de la membrana. Las equinocandinas inhiben a la enzima que forma los polímeros de glucano en la pared celular fúngica.

Farmacocinética. Su biodisponibilidad v.o. es de 50 % y la absorción varía en dependencia del tipo de preparación, los alimentos grasos aumentan su absorción al doble. Se encuentran concentraciones máximas a las 4 h de su administración. Tiene una distribución amplia, es metabolizada casi en su totalidad en el hígado (induce al citocromo P450) y sus metabolitos inactivos se excretan por orina y heces. Su t ½ es de 24 h, pero es retenida en la piel por mucho más tiempo.

Efectos adversos. Sistema nervioso central. Cefalea, neuritis periférica, letargo, confusión mental, deterioro de la realización de tareas de rutina, fatiga, síncope, vértigo, visión borrosa, edema macular transitorio y aumento de los efectos al alcohol.

Tracto gastrointestinal. Náuseas, vómitos, diarreas, pirosis, flatulencia, boca seca y estomatitis angular. Hepatotoxicidad.

Hematológicos. Leucopenia, neutropenia, basofilia punctata y monocitosis. Aumenta las porfirinas en sangre y orina, por lo que no debe indicarse a pacientes con porfiria. Deben realizarse estudios hematológicos al menos una vez por semana durante el primer mes.

Renales. Albuminuria y cilindruria.

Cutáneos. Urticaria, fotosensibilidad, liquen plano, eritema multiforme y erupciones vesiculares y morbiliformes. Exacerba el lupus eritematoso sistémico.

Alérgicos. *Rash* y fiebre.

Interacciones. Al inducir las enzimas microsomales hepáticas, aumenta el metabolismo de los compuestos cumarínicos (warfarina) y los anticonceptivos orales.

Usos. Es el fármaco de elección en las dermatofitosis producidas por *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. la duración del tratamiento es variable: en *Tinea barbae* y *Tinea capitis* 1 mes, en dermatofitosis de las palmas de las manos de 2 a 3 meses, en dermatofitosis de las uñas de las manos de 6 a 9 meses y en dermatofitosis de las uñas de los pies 15 meses o más

Presentación y dosis. Existen 2 formas de preparados orales: la microcristalina y la ultramicrocristalina; con esta última se consiguen mayores niveles sanguíneos, por lo que se puede reducir la dosis en un tercio.

Tabletas de 125, 250 y 500 mg.

La dosis en el adulto con preparados microcristalinos es de 500 mg/día en una sola dosis con la comida para infecciones leves y de 750 a 1 000 mg/día en varias dosis para las graves; en niños, las dosis son de 10 mg/kg/día. Con preparados ultramicrocristalinos, la dosis correspondiente es un tercio menor que las señaladas anteriormente (Cuadro 26.1).

Cuadro 26.1. Resumen de los antibióticos

La anfotericina B es un antifúngico de tipo antibiótico macrólido que se utiliza por vía sistémica por su escasa absorción v.o. y que tiene actividad antifúngica frente a *Candida* y frente a hongos que producen micosis sistémicas. Tiene un tiempo de vida media de 15 días y atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges están inflamadas. Dentro de su toxicidad sobresale el daño histológico permanente en los túbulos renales y una reacción aguda dada por escalofríos, fiebre, mialgia, anorexia, náuseas, rara vez colapso hemodinámico e hipotensión. Es el fármaco de elección en las micosis sistémicas y se prefiere a los azoles en pacientes con: blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, o paracoccidioidomicosis rápidamente progresivas, o en pacientes inmunodeprimidos o con alteraciones en el sistema nervioso central
La nistatina tiene una estructura y un mecanismo de acción similares a la anfotericina B, pero es más tóxica y no se utiliza por vía sistémica. Su uso se limita a infecciones fúngicas de la piel (candidiasis) y del tracto gastrointestinal
La griseofulvina es un antifúngico antibiótico de tipo benzofurano, fungistática para varias especies de dermatofitos *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*, para cuyas infecciones constituye el fármaco de elección. Tiene un tiempo de vida media de 24 h y los alimentos grasos aumentan su absorción al doble. Induce al citocromo P 450 y entre sus efectos adversos sobresalen la cefalea, la neuritis periférica, el letargo, la confusión mental, el deterioro de la realización de tareas de rutina y los trastornos gastrointestinales

Azoles

Por su amplio espectro de actividad, y su eficacia son actualmente los fármacos de elección para casi todo tipo de micosis superficiales.

Mecanismo de acción. Actúan alterando la permeabilidad de la membrana fúngica, al inhibir la síntesis de ergosterol por inhibición de la esterol 14 ?-desmetilasa, un sistema enzimático dependiente del citocromo P 450 (Fig. 26.5)

Al deteriorar la biosíntesis de ergosterol llevan a la acumulación de 14 α-metilesteroles, se altera la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas y se afectan las funciones de ciertos sistemas enzimáticos de membrana, que resulta en la inhibición del crecimiento micótico.



Fig. 26.5. Ruta de biosíntesis del ergosterol.

Otros mecanismos de acción propuestos son los siguientes:

1. Alteran los mecanismos enzimáticos intracelulares que intervienen en la síntesis y desoxificación del peróxido de hidrógeno (acción de peroxidasas y catalasas) y producen una acumulación neta de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de los organelos intracelulares de los hongos.
2. Al ser las levaduras más susceptibles a la fagocitosis leucocitaria, un mecanismo de acción adicional (fundamentalmente en *Candida albicans*), pudiera ser la inhibición de la transformación de las formas de levaduras en seudohifas.

Todos los medicamentos del grupo tienen prácticamente la misma eficacia. Sus diferencias están dadas por el perfil de efectos adversos y por la farmacocinética. En la tabla 26.3 se resumen las principales características farmacocinéticas de los azoles.

Efectos adversos. El ketoconazol fue el primer azol que se utilizó por v.o. para el tratamiento de micosis sistémicas. Sus efectos adversos más frecuentes son:

Vía sistémica. Náuseas, vómitos y anorexia dosis-dependientes. Suprime la síntesis gonadal de testosterona y la síntesis suprarrenal de andrógenos. Puede causar en hombres ginecomastia, disminución de la libido y la potencia sexual, así como azoospermia con dosis altas; en mujeres pueden ocurrir irregularidades menstruales. Otras reacciones adversas reportadas. Aumento leve y asintomático de la actividad de la aminotransferasa plasmática, hepatitis sintomática rara pero potencialmente fatal y efecto teratógeno en animales.

Vía tópica. Alteraciones alérgicas/dermatológicas como urticaria, prurito, erupciones exantemáticas, eritema, sequedad de la piel y sensación de quemazón.

El miconazol se administra oralmente para afecciones del TGI y se emplea también de forma tópica y i.v., sus efectos adversos son relativamente infrecuentes por las dos primeras vías y se refieren a trastornos gastrointestinales, prurito, discrasias sanguíneas e hiponatremia. Por vía i.v., sin embargo, es bastante tóxico, ya que puede provocar durante la inyección, reacciones anafilácticas, arritmias cardíacas, alteraciones neurológicas (ansiedad, psicosis tóxicas agudas, confusión, alucinaciones e hiperestesias) y fiebre, además de tener un efecto irritante sobre el endotelio venoso que puede llegar a ocasionar tromboflebitis.

El fluconazol puede administrarse por v.o. o i.v., sus efectos adversos son generalmente leves (cefalea, náuseas y dolores abdominales), sin embargo, se han reportado reacciones dermatológicas graves como síndrome de Steven-Johnson, fundamentalmente en pacientes con SIDA sometidos a tratamiento con múltiples drogas.

El itraconazol se administra por v.o., entre sus efectos adversos se encuentran los trastornos gastrointestinales, cefalea, mareos y reacciones de hipersensibilidad de tipo dermatológico que incluyen al síndrome de Steven-Johnson.

Tabla 26.3. Principales características farmacocinéticas de los azoles

Fármaco	Características farmacocinéticas
Ketoconazol	Buena absorción gastrointestinal que aumenta en ambiente ácido, distribución amplia, concentraciones pobres en el sistema nervioso central, metabolismo hepático (sistema de oxidasas mixtas dependientes del citocromo P450), excreción biliar y renal, su tiempo de vida media es dosis-dependiente: 90 min para la dosis de 200 mg y 4 h para 400 mg
Miconazol	Absorción sistémica por vía cutánea o vaginal mínima, en la piel penetra el estrato córneo donde permanece por más de 4 días, biodisponibilidad v.o. 15 %, unión a proteínas plasmáticas de 91 a 93 %, metabolismo hepático intenso, tiempo de vida media 1 h
Fluconazol	Buena absorción v.o., alcanza altas concentraciones en SNC, saliva, esputo, vagina y fluidos oculares, eliminación renal donde se recupera 80 % del fármaco sin modificar, tiempo de vida media 30 h
Itraconazol	Absorción v.o. variable, no penetra barrera hematoencefálica, extenso metabolismo hepático, excreción renal, tiempo de vida media 36 h

El voriconazol se administra por v.o. y i.v., la administración i.v. se limita a pacientes que no tengan IR grave, ya que el excipiente (ciclodextrina) puede acumularse. Provoca un trastorno reversible de la visión (fotopsia) que ocurre hasta en 30 % de los pacientes, además se reportan exantema cutáneo, fotosensibilidad, ligera elevación de las enzimas hepáticas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y alucinaciones visuales.

Los derivados para aplicación tópica (bifonazol, butoconazol, clormidazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol, tioconazol y terconazol) tienen un espectro de acción y una eficacia similares.

Sus efectos adversos son de tipo local e irritativo: eritema, escozor, formación de ampollas y desprendimiento de la piel, edema, prurito y urticaria. Por vía vaginal pueden producir irritación local. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a algunos de los excipientes de la crema. El uso por v.o. de compuestos como el clotrimazol puede ocasionar molestias gastrointestinales y aumento temporal y reversible de transaminasas.

En la tabla 26.4 se exponen las principales interacciones medicamentosas de este grupo de antifúngicos.

Tabla 26.4. Principales interacciones medicamentosas de antifúngicos

Fármacos que interfieren los niveles plasmáticos de los azoles
Carbamacepina ↑
Didanosina ↓
Antiácidos, sucralfato e inhibidores H2 ↓
Hidantoínas ↓
Isoniacida ↓
Inhibidores de la bomba de protones ↓
Rifampicina ↓
Fármacos cuyos niveles plasmáticos son alterados por los azoles
Amitriptilina ↑
Antihistamínicos ↑
Cisaprida ↑
Ciclosporina ↑
Hidantoínas ↑
Midazolam, triazolam ↑
Anticoagulantes orales ↑
Hipoglucemiantes orales ↑
Rifampicina ↑
Teofilina ↑
Zidovudina ↑

Usos, presentación y dosis. Ketoconazol. Útil en blastomicosis, coccidiodomicosis, criptococosis, cromomicosis, esporotricosis e histoplasmosis; tabletas de 200 mg y crema c/100 g contiene 2 g de ketoconazol. Dosis en adultos de 400 mg/día, dosis máxima entre 600 y 800 mg/día y en n niños de 3,3 a 6,6 mg/kg/día. En menores de 2 años no se ha establecido la dosis. Para la profilaxis y mantenimiento en pacientes inmunodeprimidos, 200 mg/día y para la formulación tópica (aplicar preferentemente de noche), aplicar la crema una vez al día, sobre el área afectada y alrededor de esta.

Miconazol. Ampolleta de 10 mg/20 mL y crema a 2 %/25 g. Dosis en adulto de 0,2 g/día a 1,2 g 3 veces al día, según la severidad y la sensibilidad de la infección. Se debe disolver en cloruro de sodio a 0,9 % o dextrosa a 5 % y las dosis diarias de 2,4 g, deben diluirse para lograr una concentración de 1 mg/mL e infundirse a un ritmo de 100 mg/h para evitar la toxicidad cardiorrespiratoria. En niños mayores de 1 año de 20 a 40 mg/kg/día, pero no más de 15 mg/kg deben administrarse en cada infusión. Para la presentación tópica en adultos, en infecciones cutáneas, aplicar en pequeñas cantidades en la lesión, 2 veces al día, extendiendo y frotando sobre la piel para que penetre. Prolongar el tratamiento durante 10 días más, después de que hayan desaparecido las lesiones. En la onicomicosis, corte las uñas infectadas y aplique la crema 1 vez al día, espere la caída de la uña y continúe el tratamiento hasta que crezca la uña nueva y se observe la curación definitiva (el proceso dura de 2 a 7 meses o más).

Fluconazol. Tabletas de 100 mg, bulbo 200 mg y suspensión 100 mg/5 mL. Dosis. Debido a su rápida y completa absorción, las dosis por v.o. e i.v. son iguales en vaginitis o balanitis por *Candida albicans* en adultos por v.o., 150 mg dosis única. Candidiasis mucocutánea (excepto la genital): adultos por v.o., 50 mg/día (100 mg/día en las infecciones severas) durante 7 a 14 días en la candidiasis orofaríngea (máximo 14 días excepto en pacientes inmunocomprometidos), durante 14 a 30 días en otras infecciones mucosas (entre ellas la esofagitis) y niños por v.o. o infusión i.v. de 3 a 6 mg/kg el 1er. día, luego 3 mg/kg/día (cada 72 h en neonatos de hasta 2 semanas de nacidos y cada 48 h en neonatos mayores de 2 semanas). Candidiasis de la piel, pitiriasis versicolor y *tinea pedis*, corporis y cruris por v.o. 50 mg/día durante 2 a 4 semanas (hasta 6 semanas en la tiña del pie); duración máxima del tratamiento 6 semanas. Infección invasora por CANDIDA (incluyendo candidemia y candidiasis diseminada) e infecciones por criptococos (incluyendo

meningitis): adultos por v.o. o infusión i.v., 400 mg una vez al día, inicialmente hasta observar la respuesta; luego de 200 a 400 mg/día; el tratamiento debe continuar según la respuesta (al menos 6 u 8 semanas para la meningitis por criptococos). Profilaxis de recaída de meningitis aguda por criptococos, en pacientes con VIH y después de un primer ciclo de antifúngicos: 100 a 200 mg/día y en niños de 6 a 12 mg/kg/día; en neonatos de hasta 15 días de nacidos, cada 72 h, y los mayores de 15 días, cada 48 h. Prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos después de un tratamiento citostático con quimioterapia o radioterapia: adultos por v.o. o infusión i.v. de 50 a 400 mg/día ajustado atendiendo al riesgo; 400 mg/día, si existe riesgo elevado de infecciones sistémicas y en niños de acuerdo con la extensión y duración de la neutropenia, de 3 a 12 mg/kg/día (en neonatos menores de 15 días, cada 72 h y cada 48 h en los mayores de 15 días); dosis máxima de 400 mg/día.

Itraconazol. Se ha utilizado en el tratamiento de la meningitis por coccidiodes y en la esporotricosis, constituye junto con el fluconazol, una alternativa al tratamiento con anfotericina B. Tabletas de 100 mg. Dosis. Coccidioidomicosis v.o. 200 mg, 2 veces al día por 10 meses; esporotricosis linfonodular y cutánea v.o. de 100 a 200 mg/día durante 3 a 6 meses y extracutánea 300 mg 2 veces al día por 6 meses y luego 200 mg, 2 veces al día por 1 año.

Otras infecciones micóticas sistémicas. Histoplasmosis en pacientes inmunocompetentes v.o. de 100 a 200 mg, 1 o 2 veces al día por 9 meses. Si amenaza la vida, 200 mg 3 veces al día por 3 días, continuar luego con 200 mg, 2 veces al día hasta obtener la respuesta. En pacientes inmunocomprometidos (VIH o neutropenia) de 300 mg, 2 veces al día durante 3 día, luego 200 mg, 2 veces al día por 12 semanas y reducir más tarde a 200 mg/día como dosis de mantenimiento. Aspergilosis en pacientes inmunocompetentes v.o. de 100 a 400 mg/día por 2 semanas o hasta 6 meses. En pacientes con aspergilosis invasora inmunocomprometidos v.o. 200 mg, 3 veces al día por 4 días, seguido de 200 mg, 2 veces al día durante 6 a 12 meses. Paracoccidioidomicosis entre 50 y 100 mg/día por 6 meses. Criptococosis (incluyendo la meningitis por criptococos) puede ser una alternativa el fluconazol en la fase de consolidación: 200 mg 2 veces al día. Mantenimiento en pacientes con SIDA para prevenir las recaídas 200 mg/día o 200 mg 2 veces al día. Profilaxis primaria o secundaria en pacientes con VIH o neutropenia 200 mg/día. Candidiasis orofaríngea. 100 mg/día durante 15 días (200 mg en los pacientes con SIDA o neutropenia). Candidiasis vulvovaginal 200 mg, 2 veces al día durante 1 día. Pitiriasis versicolor. 200 mg/día por 7 días. Tiña del cuerpo. 100 mg/día durante 15 días o 200 mg/día por 7 días. Tiña de los pies o de las manos. 100 mg/día durante 30 días o 200 mg, 2 veces al día por 7 días. Onicomicosis. 200 mg/día por 3 meses o ciclos de 200 mg, 2 veces al día durante 7 días y repetir cada 21 días (2 ciclos en la onicomicosis de las manos y 3 ciclos en la de los pies).

Voriconazol. Aspergilosis invasora; infecciones severas por *Candida* (inclusive *Candida krusei*), incluyendo infecciones por *Candida* en esofágo y sistémicas (candidiasis hepatosplénica, candidiasis diseminada y candidemia); infecciones micóticas severas causadas por *Scedosporium spp*. y *Fusarium spp*.; infecciones micóticas severas en pacientes intolerantes o refractarios a otro tratamiento y prevención de brotes de infecciones micóticas en pacientes febriles de alto riesgo (trasplante alogénico de médula ósea y pacientes con recaída de leucemia).

Tabletas de 50 y 200 mg. Dosis: de carga (primeras 24 h) en pacientes de más de 40 kg 400 mg c/12 h y en pacientes de menos de 40 kg 200 mg c/12 h, y dosis de mantenimiento en pacientes de más de 40 kg, 200 mg c/12 h y en pacientes de menos de 40 kg, 100 mg c/12 h.

Si la respuesta del paciente es inadecuada, la dosis de mantenimiento debe incrementarse a 300 mg 2 veces al día, para administración v.o. Para pacientes de menos de 40 kg, la dosis v.o. debe aumentar a 150 mg 2 veces al día.

Si el paciente no tolera el tratamiento en dosis elevadas, se reduce por intervalos de 50 mg hasta 200 mg 2 veces al día (o 100 mg 2 veces al día para pacientes de menos de 40 kg) (Cuadro 26.2).

Alilaminas

Terbinafina

Tiene un amplio espectro de actividad antifúngica *in vitro*, con mayor eficacia en el tratamiento de las infecciones por dermatofitos, candidiasis cutánea y pitiriasis versicolor. Es activa también frente a algunos protozoos (Trypanosoma cruzi, Leishmania mexicana), pero su eficacia aún está por definir.

Mecanismo de acción. Inhibe selectivamente a la enzima escualeno epoxidasa, responsable de la síntesis de ergosterol a partir de escualeno en la pared celular fúngica, lo que conlleva a la acumulación de escualeno, de gran potencial tóxico, en el interior de la célula. Su acción es anterior a la de los azoles en la misma cadena de síntesis de ergosterol (ver las figuras 26.4 y 26.5).

Cuadro 26.2. Resumen de los azoles

Por su amplio espectro de actividad, y su eficacia son actualmente los fármacos de elección para casi todo tipo de micosis superficiales
Actúan alterando la permeabilidad de la membrana fúngica, al inhibir la síntesis de ergosterol
El ketoconazol y el fluconazol tienen buena absorción por v.o., el fluconazol atravieza barrera hematoencefálica y alcanza altas concentraciones en el sistema nervioso central, es útil en meningitis criptocóccica. El miconazol permanece en la piel por más de 4 días, la biodisponibilidad v.o. de voriconazol aumenta con las comidas e itraconazol tiene una absorción v.o. variable
El tiempo de vida media es dosis dependiente para ketoconazol y voriconazol, oscila entre 30 y 36 h para fluconazol e itraconazol, respectivamente, mientras que el miconazol tiene 1 h
El ketoconazol suprime la síntesis gonadal de testosterona y la síntesis suprarrenal de andrógenos, causando en hombres: ginecomastia, disminución de la libido y de la potencia sexual, así como azoospermia con dosis altas; en mujeres pueden ocurrir irregularidades menstruales
El miconazol tiene toxicidad cardíaca y neurológica cuando se administra por vía i.v., por lo que se prefiere la vía tópica
Con fluconazol ha sido reportado síndrome de Steven-Johnson en pacientes con SIDA. El itraconazol provoca, sobre todo, trastornos de tracto gastrointestinal, cefalea y mareos
El voriconazol produce fotopsia y fotosensibilidad reversibles

Farmacocinética. Su absorción v.o. es rápida y buena, en administración tópica se absorbe menos de 5 %. Amplio volumen de distribución, al ser muy lipofílico se acumula en la grasa y se fija al estrato córneo de la piel, pelo y uñas. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 y se excreta por la orina. Su $t_{½}$ es de 11 a 16 h.

Reacciones adversas: Son raras (solo en 10 % de los pacientes) y ligeras. Se han reportado molestias gastrointestinales, astenia, malestar general, eritema, prurito, cefalea, mareo, y dolores musculares y articulares.

Usos y posología. Tabletas de 250 mg. Dosis v.o. 250 mg/día en *Tinea corporis*, cruris y candidiasis cutánea durante 2 o 4 semanas; en Tinea pedis entre 2 y 6 semanas y en onicomicosis durante 1,5 a 12 meses.

En aplicación tópica se utiliza crema a 1 %, 1 o 2 veces al día en *Tinea corporis*, cruris y candidiasis cutánea durante 1 o 2 semanas; en *Tinea pedis* entre 2 y 4 semanas y en pitiriasis versicolor durante 2 semanas.

Pirimidinas fluoradas

Flucitosina

Es un derivado fluorado de la citosina que en las células fúngicas se convierte en fluorouracilo por acción de la enzima citosín desaminasa. Tiene actividad antimicótica frente a *Cryptococcus neoformans*, especies de *Candida*, *Torulopsis glabrata* y gérmenes causantes de cromomicosis.

Mecanismo de acción. Es desaminada a 5-fluorouracilo por los hongos susceptibles, el 5-fluorouracilo es un antimetabolito poderoso que es metabolizado a ácido 5-fluorouridílico y puede ser incorporado al ARN o metabolizado a ácido 5-fluororodesoxiuridílico, un potente inhibidor de la timidilato sintetasa. Como consecuencia de esta última acción, se deteriora la síntesis de ADN (ver figura 26.4).

Es conveniente aclarar que las células de los mamíferos no convierten la flucitosina en 5-fluorouracilo.

Farmacocinética. Absorción por v.o. de 80 %, se une escasamente a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente, atravesando la barrera hematoencefálica (la concentración en el LCR llega a ser hasta de 80 % de la plasmática) y penetrando el humor acuoso. Entre 60 y 80 % se elimina sin metabolizar por la orina, su administración debe modificarse cuando la función renal esté disminuida. Su $t_{½}$ es de 3 a 6 h, pero en insuficiencia renal crónica puede llegar a 200 h.

Reacciones adversas. Son escasas, ligeras y reversibles con la suspensión del tratamiento. Se reportan erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarreas, aumento de las transaminasas y enterocolitis. Si hay antecedentes de enfermedad hematológica, tratamiento con radiaciones o fármacos citostáticos, pudiera aparecer trombocitopenia y leucopenia, que suelen ser dosis dependientes (> 100 µg/ mL).

Usos y dosis. Se emplea predominantemente en combinación con anfotericina B, se considera el fármaco de elección en meningitis criptocócica y por *Candida*. También es útil en infecciones por candida en el tracto urinario (excepto cuando hay cateterización) y en la cromoblastomicosis. Cápsulas de 250 y 500 mg. Dosis. 37,5 mg/kg por v.o. cada 6 h si la función renal es normal, dosis inicial de 0,3 mg/kg/día si se utiliza junto con anfotericina B. La duración del tratamiento es de 6 semanas.

Debe ajustarse la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Equinocandinas

Caspofungina, micafungina y anidulafungina

Son fungicidas por inhibir la síntesis de ß-glucano en la pared celular fúngica al ser inhibidores no

competitivos de la (1,3)-ß-D-glucano sintetasa (ver figuras 26.1 y 26.3), el complejo enzima que forma los polímeros de glucano en la pared celular fúngica y que no está presente en las células de los mamíferos, lo que implica que las equinocandinas poseen una alta especificidad. Debido a este mecanismo de acción se les conoce también como "penicilinas antifúngicas".

Espectro. Amplio, son activas sobre la mayoría de las especies de *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus spp*. y *Pneumocystis carinii* (el término pneumocandinas que se aplica a algunos de los miembros de este grupo, se debe a su principal actividad frente a *Pneumocystis carinii* y C*andida spp.*), carecen de actividad sobre *C. Neoformans*, ya que esta levadura casi no tiene o carece de la enzima (1,3)-ß-D-glucano sintetasa.

Farmacocinética. La caspofungina se administra de forma exclusiva por vía i.v., debido al tamaño de su molécula y se dispensa en forma de acetato. Su $t_{½}$ es de 9 a 11 h, y en el plasma tiene una elevada unión a proteínas (97 %). Es metabolizada en el hígado mediante hidrólisis y acetilación, lo cual genera varios metabolitos sin actividad antifúngica, eliminándose una pequeña cantidad sin cambios por la orina, por lo que no precisa ajustes de la dosis en casos de insuficiencia renal.

En el caso de enfermos con insuficiencia hepática moderada-grave se recomienda reducir la dosis de mantenimiento. No existe experiencia con la administración de caspofungina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

El fármaco no se ha estudiado adecuadamente en personas menores de 18 años.

Reacciones adversas e interacciones. Es un fármaco muy seguro. En los estudios clínicos publicados solo entre el 3 y el 4 % de los pacientes tratados con el fármaco han tenido que abandonar la medicación por efectos adversos. El uso concomitante de caspofungina y fármacos inductores enzimáticos como efavirenz, nevirapina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina puede producir una reducción en los valores séricos de caspofungina. En algunos casos la administración simultánea de caspofungina y ciclosporina produjo alteración de la función hepática, por lo que, por el momento, no se recomienda la utilización de estos fármacos simultáneamente.

Constituyen un prometedor grupo de nuevos agentes antifúngicos por varias razones:

1. Por su específico mecanismo de acción.
2. Su alto grado de selectividad fúngica debido a que no existe ningún homólogo de la enzima glucano sintetasa en seres humanos.
3. Gran potencial como estrategia terapéutica frente a las micosis sistémicas.
4. Su mínima toxicidad.

Usos y dosis. Aspergilosis invasiva refractaria a anfotericin B y/o itraconazol y en candidiasis invasiva. Solución para inyección de 50 y 70 mg. Dosis. De de carga: 70 mg i.v. el primer día en infusión a durar 1 h y dosis de mantenimiento: 50 mg i.v. por día en infusión a durar 1 h. Reducir a 35 mg i.v. por día si hay insuficiencia hepática.

Otros

Tolnaftato

Menos eficaz que los azoles, es un tiocarbamato efectivo en el tratamiento de la mayoría de las micosis cutáneas, excepto *Candida* y *Malassezia furfur*.

Mecanismo de acción. Actúa alterando la estructura de las hifas y retrasando el desarrollo micelar.

Efectos adversos. Son leves y transitorios: alteraciones alérgicas/dermatológicas (eritema, prurito, sensación de quemazón y dermatitis por contacto). Debe suspenderse en caso de irritación y/o hipersensibilidad.

Presentación y dosis. Crema a 1 % 30 g. Dosis. Aplicación tópica 2 veces al día por 2 semanas.

Ciclopirox

Es una hidroxipiridona eficaz en el tratamiento de las candidiasis cutáneas y las dermatofitosis. La absorción a través de la piel es muy escasa. Se debe aplicar la crema a 1 % durante 2 a 4 semanas como mínimo, 2 veces al día. En ocasiones puede producir alguna irritación local.

Clioquinol

Es una 8-hidroxiquinolona relacionada con el yodoquinol; la administración sistémica puede producir neuropatía mieloóptica subaguda, por lo que solo se acepta la aplicación tópica.

Se absorbe a través de la piel (hasta el 40 %). Se puede emplear en la *Tinea pedis* y en algunas piodermias bacterianas secundarias. Puede provocar reacciones irritativas y de hipersensibilización.

Haloprogina

Es activa en la Tinea pedis y la Tinea versicolor, y en candidiasis cutáneas. Puede producir irritación local, formación de vesículas, exacerbación del prurito, y sensación de quemazón.

Ácido undecilénico (micocilén)

Es el ácido 10-undecenoico que se utiliza como tal o formando sal con cinc. Se emplea, en particular, en

la *Tinea pedis*. Por lo general es bien tolerado, pero en ocasiones puede provocar alguna irritación.

Yoduro potásico

Se utiliza en el tratamiento de la esporotricosis cutáneo-linfática (para las formas extracutánea y diseminada se prefiere la anfotericina B). La dosis inicial es de 1 mL de la solución saturada (1 g/mL), 3 veces al día, aumentando esta dosis en 1 mL al día hasta una dosis total diaria de 12 a 15 mL. Duración del tratamiento 12 semanas. Puede producir intolerancia al yodo: rinitis, coriza, sabor metálico, salivación, lagrimeo, sensación de quemazón en la boca y la garganta, estornudo, irritación ocular, sialoadenitis y acné pustular.

Nicomicinas

Las nicomicinas son metabolitos del *Strptomyces fenclae*, fueron descubiertas en la década de los 70 y actúan inhibiendo de forma competitiva a la quitín sintetasa, esencial para la formación de la pared celular fúngica, conduciendo a la rotura osmótica de la célula micótica (ver figura 26.1).

Son fungicidas frente a *Candida albicans* y otros hongos con alto contenido en quitina. La nicomicina Z es activa frente a *C. immitis, Blastomyces dermatitidis* y *Histoplasma capsulatum* y, asociada a otros antifúngicos (fluconazol), produce un efecto sinérgico sobre *Candida albicans*. Puede administrarse tanto por v.o. como i.v. En la actualidad se llevan a cabo ensayos clínicos en pacientes con coccidiodomicosis.

Pramicidinas y benanomicinas

Son derivados originalmente del filtrado de cultivos líquidos de *Actinomycetes* Descubiertas en 1988, se han desarrollado numerosos compuestos análogos naturales y sintéticos. Actúan a través de una unión calcio-dependiente con la fracción sacárido de las manoproteínas existentes en la pared celular, lo cual conduce a la rotura de la integridad de la membrana celular fúngica y finalmente a la muerte celular. Las manoproteínas o mananos están constituidas en 50 % por carbohidratos y desempeñan varias funciones en la membrana fúngica, tales como ser proteínas asociadas a la pared celular constituyendo su principal componente antigénico, o estar unidas a la quitina y al glucano.

Tienen acción fungicida sobre *Candida* spp., *C. Neoformans*, *Aspergillus* spp. y dermatofitos.

Durante los primeros estudios en conejos neutropénicos (fase I) con BMS 181184, la primera pradimicina seleccionada para el desarrollo clínico, se encontró toxicidad hepática, por lo que se interrumpió su desarrollo. No obstante, debido a su mecanismo de acción diferente a otros antifúngicos y su potente actividad, este grupo de fármacos continúa siendo prometedor dentro de la terapéutica antimicótica y solo requiere una mayor investigación.

Sordarina

Es un derivado tetrahidrofurano de la familia de las sordarinas. Su mecanismo de acción parece ser la inhibición de forma reversible del factor 2 de elongación- translación y de esta forma inhiben la síntesis proteica fúngica.

Es activa frente a *Candida albicans* (también en especies resisitentes a azoles), *C. Tropicalis* y *C. Pseudotropicalis*. En *Histoplasma capsulatum*, *C. Immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Blastomyces dermatidis* su actividad parece ser superior a fluconazol y anfotericina B. No es activa frente a *Aspergillus*.

Péptidos catiónicos

Los péptidos catiónicos antimicrobianos y sus derivados sintéticos, se unen a la bicapa lipídica de la membrana biológica dando lugar a su alteración y su posterior lisis. Algunos de estos compuestos son muy tóxicos, pero su toxicidad es débil frente a las células de los mamíferos.

Ejemplos de ello son la cecropina A, derivado del gusano de seda, la cual tiene una actividad antifúngica género y especie dependientes, y la indolicina, compuesto aislado de los gránulos de neutrófilos de bovinos, eficaz en modelos experimentales de aspergilosis sistémica, tras su administración liposomal.

Además, estos péptidos demuestran unos efectos dosis-dependiente sobre la supervivencia de ratones con candidiasis sistémica. Por último, se ha conseguido realizar con éxito la transferencia de genes que codifican los péptidos catiónicos con actividad antifúngica a las glándulas salivares de animales de laboratorio, lo cual podría ser una innovadora estrategia para el manejo de candidiasis mucocutánea en pacientes permanentemente inmunodeprimidos (Cuadro 26.3).

Estrategias terapéuticas

En el tratamiento de las micosis deben considerarse 2 aspectos fundamentales:

1. Agente etiológico.
2. Localización de la infección.

Según el espectro de actividad antifúngica, los fármacos de elección y alternativos para cada micosis son los expuestos en las tablas 26.5 y 26.6.

Cuadro 26.3. Resumen de algunos antimicóticos

La terbinafina tiene una gran eficacia en el tratamiento de las infecciones por dermatofitos (especialmente onicomicosis y tiñas), candidiasis cutánea y pitiriasis versicolor. Su acción es anterior a la de los azoles en la misma cadena de síntesis de ergosterol. Se usa por v.o. y tópica (mayor absorción) y sus reacciones adversas son raras y ligeras
La flucitocina se convierte en 5-fluouracilo en las células fúngicas, este es un poderoso antimetabolito que deteriora la síntesis de ADN (esto no ocurre en las células de los mamíferos). Sus reacciones adversas son escasas y ligeras. Su uso fundamental es en la meningitis criptocócica y por *Candida* en combinación con anfotericina B
Las equinocandinas son llamadas penicilinas antifúngicas por su peculiar mecanismo de acción, son de amplio espectro y bien toleradas. Constituyen una alternativa en el tratamiento de micosis profundas como aspergilosis y candidiasi invasoras
El tolnaftato es un antifúngico menos eficaz que los azoles, pero efectivo en el tratamiento de la mayoría de las micosis cutáneas, excepto candida y Malassezia furfur. Se utiliza por vía tópica y sus reacciones adversas son leves y transitorias y están dadas por alteraciones alérgicas/dermatológicas

Tabla 26.5. Estrategias terapéuticas en micosis superficiales

Micosis	Fármaco de elección	Fármaco alternativo
Tiñas *Microsporum* *Epidermophyton* *Trichophyton*	Azoles	Griseofulvina Terbinafina
Pitiriasis versicolor	Azoles	Terbinafina
Candidiasis cutánea y onicomicosis	Azoles	Nistatina

Tabla 26.6. Estrategias terapéuticas en micosis profundas

Micosis	Fármaco de elección	Fármaco alternativo
Aspergilosis	Voriconazol Anfotericina B Itraconazol + anfotericina B	Itraconazol v.o. Caspofungina
Blastomicosis	Anfotericina B	Ketoconazol v.o. Itraconazol Fluconazol
Candidiasis	Fluconazol	Ketoconazol Itraconazol Nistatina Clotrimazol Caspofungina
Coccidiodomicosis	Anfotericina B i.v. + anfotericina B vía intratecal. o anfotericina vía intravenosa o fluconazol	Ketoconazol Itraconazol
Criptococosis	Flucitosina vía oral. + anfotericina B vía intravenosa	Itraconazol
Cromomicosis	Flucitosina + anfotericina B	Ketoconazol Itraconazol
Esporotricosis	Itraconazol o anfotericina B	Yoduro potásico Fluconazol
Histoplasmosis	Anfotericina B Itraconazol	Ketoconazol Itraconazol Fluconazol
Mucormicosis	Anfotericina B Itraconazol	Ketoconazol
Paracoccidiodomicosis	Anfotericina B Itraconazol	Ketoconazol
Dermatofitosis	Terbinafina Itraconazol	Griseofulvina Fluconazol
Onicomicosis		
Por Cándidas	Itraconazol	
Por dermatofitos	Terbinafina Itraconazol	Griseofulvina Ciclopirox Olamina tópica Fluconazol

En las micosis superficiales con afectación exclusiva de las capas más externas de la piel o de la cutícula del pelo, bastarán las medidas higiénicas y el uso de antifúngicos por vía tópica, como se ve, por ejemplo, en la pitiriasis versicolor. En las tiñas, donde las lesiones se limitan a los tejidos queratinizados de la epidermis, los gérmenes causantes tienen una mayor capacidad invasiva y pueden dar lugar a importantes reacciones inflamatorias, por lo que es necesario añadir a la terapia tópica, tratamiento sistémico.

En las micosis subcutáneas, donde suele haber una escasa capacidad invasiva, las estrategias terapéuticas varían mucho en función del agente causal. Por ejemplo, en la esporotricosis linfocutánea es suficiente el tratamiento con solución saturada de yoduro potásico, mientras que otras requieren escisión quirúrgica de la zona afecta.

Las micosis sistémicas requieren, por su magnitud y gravedad, tratamiento sistémico.

Terapias combinadas

Anfotericina B y flucitosina. Esta asociación se utiliza con frecuencia en el tratamiento de la meningitis criptocócica, por el efecto sinérgico de estos fármacos.

Azoles y anfotericina B. Teóricamente existe un potencial antagonismo entre ellos que se explica por sus mecanismos de acción (los azoles inhiben la síntesis de ergosterol y los polienos requieren del ergosterol para ejercer su acción sobre la membrana fúngica), pero no se sabe si esto ocurre también *in vivo*.

Fluconazol asociado a anfotericina B. En la actualidad se realizan ensayos clínicos en el tratamiento de candidemias, comparando la eficacia de esta combinación frente a fluconazol como terapia única.

Fluconazol más flucitosina. Esta asociación se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones graves por candida y en meningitis criptocócica en pacientes VIH positivos.

Fármacos antifúngicos y fármacos que mejoran el sistema inmune. Esta asociación se fundamenta en el hecho de que muchas micosis se producen sobre todo en individuos inmunodeprimidos. En la actualidad se estudia el uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF), que no solo aumentan el número de células fagocíticas circulantes, sino que potencian su actividad fungicida. Con objetivos similares se está analizando la utilización de citocinas, como la IL, el IFN g, etc.

Bibliografía

Benett, J.E. (1996): "Fármacos antimicóticos". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF, 9na. ed., pp. 1247-1263.

Cuesta, E. (1987): "Drogas antimicóticos". En Farmacología. ISCM-H, La Habana, tomo I, pp. 201- 222.

Dismukes, W.E.(1996): "Introducción a las micosis". En Cecil. Tratado de medicina interna. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF, 20ma. ed., pp. 2093- 2117.

El Manual Merck CD.10ma. ed., Edición del centenario. Disponible en CD-ROM.Farreras, R. (2000): Medicina interna. Sec. 17 cap. 268. Disponible en http//: www/: harcourt.es.

Foley, P.A. (2000): "Recent advances. Dermatology". BMJ;320:850-853.

Gilbert, D.N, R.C. Moellering, y M.A. Sande (1998): Guía Sandford. Guía terapéutica antimicrobiana. p: 94-101.

Groll, A.H, S.C. Piscitelli, T.J. Walsh (2001): "Antifungal pharmacodynamics: concentration-effect relationships in vitro and in vivo". Pharmacotherapy 21(8s):133s-148s, 2001.

Hunt, R (2001): "Microbioloy, Virology, Inmunology, Bacteriology, Parasitology, Mycology Online". The board of Trustees of the University of South Carolina. Disponible en http/: www/ :freebooks4doctors.com.

Jawetz, E, J.L. Melnik y E.A. Adelberg (1973): Manual de microbiología médica. Edición Revolucionaria, 4ta. ed., pp. 269- 290.

Kontoyiannis, P.A. (2001): "Clinical perspective for the management of invasive fungal infections: focus on IDSA Guidelines". Pharmacotherapy 21(8s):175s-187s.

Lehninger, A.L. (1981): Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. 2da. ed. Edición Revolucionaria. Parte 3. Cap. 24. p. 692-700.

Litter, M. Farmacología experimental y clínica. 7ma. Ed. Editorial El Ateneo. Cap. 50.p.1630- 1640.

Mediavilla, A. y J. Flóres: "Fármacos antifúngicos". En Flórez Jesús. Farmacología humana, pp. 1176-1180.

Peláez, M., L. Alcalá, P. Muñoz y E. Bouza (1998): "Nuevos antifúngicos". Medicine; 7 (91): 4251-62.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. 4th ed. Chapter 45. London: Churchill Livingston. P.: 720-724.

Regalado, P. (1979): "Conceptos generales de micología. Micosis superficiales y profundas". En Dermatología. Colectivo de autores. Edición Revolucionaria, pp. 459-498.



Capítulo 27

Fármacos utilizados en las infecciones causadas por protozoos y helmintos

Ariana Fernández García

Introducción

Las infecciones en el hombre por protozoos y helmintos están entre las más comunes en el hombre a nivel mundial. Estas son considerablemente subestimadas en su impacto sobre la salud pública, a pesar de que son una causa significante de morbilidad y mortalidad.

Los protozoarios son patógenos unicelulares, principalmente microscópicos, la infección por ellos puede iniciarse por un inóculo de microorganismo relativamente pequeño, el cual de inmediato se multiplica dentro del hospedero y alcanza las cifras que causan una enfermedad. Los helmintos son microorganismos bien desarrollados. Su tamaño varía de 1 a 10 cm. No se multiplican dentro de hospederos mamíferos, por tanto se requiere una nueva exposición para aumentar el número de helmintos en un hospedero.

En la diseminación de las parasitosis influyen algunos factores como son la contaminación fecal de la tierra o del agua fundamentalmente en áreas donde no hay adecuada disposición de las excretas y la defecación se hace en el suelo, fundamentalmente húmedos y con temperaturas apropiadas para la sobrevivencia de los parásitos, la presencia de caracoles en las aguas, la costumbre de no usar zapatos y de tener contacto con aguas, la exposición a picaduras de insectos, la pobre higiene personal en grupos con nivel socioeconómico bajo, la ingestión de carnes crudas o mal cocidas y las migraciones humanas. La adopción de medidas que modifiquen estos factores en los países desarrollados ha permitido controlar las parasitosis. Sin embargo, en los países subdesarrollados es diferente por la falta de sistematisidad en las medidas de control, siendo necesario medidas coadyuvantes como el tratamiento masivo con antiparasitarios modernos. Estos programas de desparasitación se hacen en específico para nematodos.

En Cuba, que no es un país desarrollado, la situación de las enfermedades parasitarias es diferente por el apoyo que le ha brindado el estado a este problema de salud; se han tomado todas las medidas sanitarias necesarias en la población urbana y rural, además se cuenta con un sistema de atención médica primaria bien desarrollado. Un estudio realizado en el 2001 sobre parásitos intestinales en niños que asisten a una escuela urbana en Ciudad de La Habana refiere que predominaron las infecciones por protozoos frente a los helmintos. El protozoo más frecuente fue *Giardia lamblia*, le siguen en frecuencia las infecciones causadas por *Blastocystis hominis*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Crytosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*/dispar, *Cyclospora cayetanensis*, *Enterobius vermicularis* y *Trichuris trichiura*.

Los 3 principales objetivos potenciales para la quimioterapia de las enfermedades parasitarias, que permiten la inhibición selectiva en el parásito y no en el hospedero son:

1. Las enzimas únicas que se encuentran solo en los parásitos, como la tripanotioma reductasa.
2. Las enzimas que se encuentran tanto en el hospedero como en el parásito, pero que solo son indispensables para el parásito; como la ornitina descarboxilasa.
3. Las funciones bioquímicas comunes que se llevan a cabo tanto en el parásito como en el hospedero pero con diferentes propiedades farmacológicas, la transmisión sináptica nerviosa.

En el tratamiento de las parasitosis también se utiliza la medicina natural. Así se tiene como amebicida el ajo, la escoba amarga y el incienso, y como antihelmíntico se puede utilizar el ajo, la granada y la calabaza.

Un aspecto fascinante en la enfermedad parasitaria, es la variedad de mecanismos mediante los cuales el parásito evade la respuesta inmunitaria. Un parásito puede *esconderse* dentro de las propias células del hospedero como en el caso de la leishmaniasis; disfrazarse de "propio" con los antígenos del hospedero o producir oleadas sucesivas de progenie con diferentes antígenos de superficie, como en el caso de la esquitosomosis. Además, la resistencia cada vez más difundida de los parásitos que originan el paludismo y sus mosquitos implican un reto considerable para los especialistas en salud pública (Tablas 27.1 y 27.2).

Tabla 27.1. Clasificación de los protozoos

Protozoos			
Giardia lamblia			
Leishmania sp.			
Plasmodium sp.			
Pneumocystis carinii			
Crytosporidium sp.			
Entamoeba histolytica			
Toxoplasma gondii			
Trypanosoma cruzi			
Trichomonas vaginalis			
Tripanosoma b. gambiense			
Tripanosoma b. rhodesiense			
Otros			
Helmintos			
Platelmintos		**Nematelmintos**	
Trematodes	*Cestodes*	*Ovíparos*	*Vivíparos*
Duelas	*Taenia saginata*	*Trichuris trichiura*	*Trichinella spiralis*
	Taenia solium	*Enterobius vermicularis*	*Wuchereria bancrofti*
Fasciola hepatica	*Diphillobothriun latun*	*Ascaris lumbricoides*	*Wuchereria pacifica*
Dicrocoelium dentriticum	*Echinococcus granulosus*	*Ancylostoma duodenale*	*Brugia malayi*
Clonorchis sinensis	*Echinococcus vogeli*	*Necator americanus*	*Loa loa*
Opistorchis felineus		*Srongyloides stercoralis*	*Onchocerca volvulus*
Fasciolpsis buski		*Toxocara canis*	*Dracunculus nedinensis*
Heteropheyes sterophyes		*Toxocara mystax*	
Paragomimus westermani		*Capillaria hepatica*	
		Capillaria cerophila	
Bilharzias			
Shistosoma haematobium		Ovovivíparo	
Shistosoma mansoni		*Angyostrongilus costaricensis*	
Shistosoma japonicum		*Angyostrongilus cantonensis*	
		Capillaria filippinensis	
		Trichinella spiralis	

Tabla 27.2. Presentación de los fármacos antiparasitarios disponibles en Cuba

Antiprotozoarios	
Diloxanida	Tableta 500 mg
Emetina	Bulbo 20 mg
Metronidazol	Tableta 250 mg, tableta vaginal 500 mg, bulbo 500 mg/100 mL, jalea 0,75 %
Ornidazol	Tableta 5 000 mg
Quinacrina	Tableta 100 mg
Secnidazol	Tableta 500 mg
Tinidazol	Tableta 500 mg
Antihelmínticos	
Albendazol	Tableta 200 mg, suspensión 100 mg/5 mL
Mebendazol	Tableta 100
Tiabendazol	Tableta 500 mg
Piperazina	Solucion 12,5 g/15 mL
Antipalúdicos	
Artemisina	Tableta 50 mg
Cloroquina fosfato	Tableta 0,25 mg, ampolleta 200 mg/ 5 mL
Fansidar	Pirimetamina 25 mg/sulfadoxina 500 mg
Mefloquina	Tableta 250 mg
Pirimetamina	Tableta 25 mg
Primaquina	Tableta 15 mg

Drogas antiprotozoarias

Los protozoos son organismos microscópicos, unicelulares. La mayoría son móviles en una etapa de su desarrollo, lo que se conoce con el nombre de trofozoito. Algunos de estos tienen la capacidad de transformarse en una forma de resistencia, conocida como quiste; presentan organelas que llevan a cabo las funciones vitales como alimentación, reproducción y locomoción; la alimentación se realiza mediante diferentes mecanismos, como la ósmosis o la fagocitosis; la respiración de algunos es aerobia y de otros anaerobia; se multiplican por reproducción asexual y solo algunos tienen reproducción sexual.

Tripanosomosis africana (enfermedad del sueño)

En el hombre, existen 2 formas distintas de la enfermedad, la tripanosomiasis del este de África causada por *T. brucei rhodesiense* que se caracteriza por ser una enfermedad febril aguda con miocarditis y meningoencefalitis rápidamente letal si no se trata; y la tripanosomiasis de África Occidental causada por *T. brucei gambiense* que es una enfermedad crónica debilitante con deterioro mental y desgaste físico. Una variante, *T. brucei*, no infecciosa para el hombre, pero causa una enfermedad crónica de desgaste en el ganado, demoninada nagana, que tiene un gran efecto indirecto en la nutrición del hombre en África Sub-Sahariana. La distribución geográfica de la enfermedad está limitada al continente africano, por la existencia de los vectores apropiados.

El *T. brucei* se transmite por la mosca *Tsetsé* género *Glossina*. Durante el piquete en un hospedero infectado esta ingiere los tripanosomas, luego se multiplican en el intestino medio y migran hacia las glándulas salivales del insecto donde se diferencian hasta la forma infecciosa para hospederos mamíferos.

Después del piquete de la mosca *Tsetsé*, se acumulan los tripanosomas en el tejido conjuntivo, en donde se multiplican para producir un chancro local, posteriormente se diseminan los microorganismos a través de los linfáticos y luego a la circulación. La distribución sistémica sin afectación del SNC se denomina etapa primaria de la enfermedad. En la etapa secundaria ocurre la invasión del SNC. En el hospedero humano los parásitos se dividen y sufren una variación antigénica, evadiendo el sistema inmunológico de este individuo. El daño hístico se debe a la producción de toxina o a una reacción de complejo inmunológico que libera enzimas proteolíticas.

Para el tratamiento se utilizan fármacos bastante tóxicos como suramina, pentamidina y melarsoprol, que deben aplicarse por vía parenteral por tiempo prolongado y casi nunca produce buenos resultados. La eflornitina es un compuesto inocuo y eficaz para combatir la etapa tardía de la triponosomiasis causada por *T. brucei gambiense*. En la quimioprofilaxis se utiliza la pentamidina 4 mg/kg dosis única i.m. cada 3 a 6 meses, no se recomienda para su uso masivo y no es eficaz en la tripanosomiasis rhodesiana. No se dispone de vacuna por la variación antigénica del microorganismo (Tabla 27.3).

Tabla 27.3. Fármacos antiprotozoarios utilizados en parasitosis transmitidas por artrópodos e insectos

Fármacos	Dosis	Comentarios
Babesiosis		
Clindamicina + quinina	Adultos: 600 mg 3 v/día vía oral. En infecciones graves 1,2 g 2 v/día por vía parenteral Niños: 20-40 mg/kg/día en 3 dosis por 7 días Adultos: 650 mg 3 v/día vía oral por 7 días Niños: 25 mg/kg/día c/ 8 h por 7 días	Los pacientes sin trastornos inmunitarios resuelven enforma espontánea sin tratamiento
Blastocitosis		
Metronidazol	750 mg c/ 8 h por 10 días	Se debate la necesidad de tratamiento
Leishmaniosis Antimoniales pentavalentes: estiboglucanato de sodio	20 mg de antimonio pentavalente/ kg/día por 20-28 días intramscular. A veces es necesario continuar el tratamiento por más tiempo. También se puede administrar intravenoso lentamente	Tratamiento de elección, tiene como desventajas los largos ciclos de tratamiento, la administración pareny alto costo. Se han corroborado algunas cepas resistentes

Tabla 27.3. Fármacos antiprotozoarios utilizados en parasitosis transmitidas por artrópodos e insectos

Fármacos	Dosis	Comentarios
Antimoniato de meglumina	0,5-1,0 mg/kg en días alternos hasta 8 semanas o una dosis total de 1,5 a 2,0 g	Fármaco alternativo con efectos adversos importantes
Anfotericina B		
Interferón-gamma recombinante + antimoniacal		Fármaco alternativo, cuando falla el antimoniacal solo. Es costoso
Pentamidina	4 mg/kg/ interdiaria, 4 dosis i.m.	Útil en la leishmaniosis visceral
Tripanosomosis africana		
Suramina	20 mg/kg i.v (dosis máxima 1 g), 4 mg/kg el primer día, 10 mg/kg el tercero, 20 mg/kg los días 7, 14 y 21 sin pasar de 1 g intravenoso. Dosis de prueba 200 mg	Útil en la etapa hemolinfatica temprana por *T. b. rhodesiense* y *T. B. gambiense*. Puede persistir a concentraciones bajas hasta 3 meses
Isetionato de pentamidina	4 mg/kg; se administra c/tercer día i.m., hasta 10 inyecciones	Medicamento de elección, menos activo contra *T. b rhodhesiense*. Se combina con suramina para tratar etapas tempranas de la tripanosomiasis africana occidental
Arsenical melarsoprol (mel B)	2,0-3,6 mg/kg/día intravenosoc/ 8 h por 3 días, seguido una semana después de 3,6 mg/kg/día c/8 h por 3 días. Se repite este último curso 10-21 días después. A diferencia de *T. brucei;* los sujetos infectados por *T.b. gambiense*, que no curan, casi nunca se benefician al repetir el tratamiento	Fármaco de elección para la enfermedad del sueño gambiana y rhodesiana con afectación del sistema nervioso central, es muy tóxico. En niños y sujetos debilitados se usan dosis menores. A los sujetos que no mejoran con melarsoprol se les recomienda utilizar eflornitina
Eflornitina	400 mg/ kg/ día intravenoso c/ 6 h por 2 semanas, continuándose con 300 mg/kg/ día c/6 h por 30 días, v.o. En niños se recomienda administrar intravenoso y regímenes posológicos basados en el área de superficie corporal	Es una alternativa para el trastorno tanto sistémico del SNC, su eficacia es variable en casos de T. b. rhodesiense. El costo y la duración del tratamiento limita su utilidad
Tripanosomosis americana		
Nifurtimox	Adulto: Las 2 primeras semanas dosis bajas, y aumentar 2 mg c/semana hasta 11 mg/kg/día como dosis máxima por 4 meses. Niños: 1-10 años; 15-20 mg/kg/ día en 4 dosis x120 días 11-16 años: 12,5-15 mg/kg/ día por 90 días meningoencefalitis en niños: 25 mg/kg/día Enfermedad de Chagas congénita: 10-20 mg/kg/día en 2 dosis >16 años: 8-10 mg/kg/día	Es posible curar al paciente si se trata en la etapa aguda. Hay cepas del parásito que responden menos en ciertas áreas geográficas, como en Brasil
Benzimidazoles	5-10 mg/kg/día, repartida en 2 formas al día, durante 30 a 60 días	Igual eficacia que el nifurtimox, pero con menos experiencia clínica con su uso

Tripanosomosis americana. Enfermedad de Chagas

El agente causal de esta infección es *Trypanosoma cruzi* que suele transmitirse como una zoonosis, su ciclo se lleva a cabo en animales silvestres e insectos vectores relacionados con ellos. Se infectan varias especies que chupan sangre cuando se alimentan de un mismo animal o del hombre con el parásito circulante en sangre. El principal animal doméstico que alberga el parásito es el perro.

En el hombre es una infección principalmente de personas pobres que viven en áreas rurales con alojamiento subestandar. En zonas rurales es fácil el contacto entre el hombre y el protozoario, por la presencia de vectores intradomiciliarios y de animales domésticos que pueden infectarse a partir de focos naturales selváticos. En zonas urbanas ocurre especialmente en personas que tienen viviendas rudimentarias, donde existen las condiciones apropiadas para el vector y los reservorios. El tipo de vivienda es un factor primordial, cuando están construidas inadecuadamente con palos, barro, bahareque, paredes sin revocar y techos de pajas o de hojas de palmas, que son excelentes sitios de colonización de los insectos.

La enfermedad de Chagas es una parasitosis que se encuentra en el hemisferio occidental con amplia distribución geográfica en América Latina, principalmente en Brasil, Venezuela, Chile, Argentina, Uruguay, Bolivia, Perú y en algunos países de Centroamérica.

La enfermedad se caracteriza clínicamente por la existencia de 3 fases: aguda, indeterminada o latente y crónica. Las manifestaciones de la enfermedad crónica se presentan años después de la infección inicial en forma de miocardiopatía crónica con defectos de la conducción o disfunción de esófago o colon.

Los parásitos ingeridos se multiplican en el intestino medio del insecto vector. Luego, cuando el vector infectado se alimenta con sangre, suele defecar durante la alimentación o después, de tal manera que se depositan en la piel las formas infectivas. Los parásitos pueden penetrar en diversos tipos de células.

El modo de transmisión es por vectores, transfusión sanguínea, transplante de órganos, vía placentaria, lactancia materna, vía digestiva por la ingestión de carne cruda o sangre de animales infectados y accidentalmente en el personal que trabaja en el laboratorio con parásitos vivos.

No se ha comprobado que el tratamiento con fármacos como nifurtimox y benzimidazol contrarreste las alteraciones anatomopatológicas establecidas en la enfermedad de Chagas crónica (ver tabla 27.3).

Los nitrofuranos, los primeros agentes tripanocidas desarrollados, fueron introducidos para tratar las infecciones por *Trypanosoma cruzi* en 1962. Desde entonces, han aparecido dos nuevos tripanocidas para el uso en seres humanos. Estos son los derivados nitroimidazólicos, nifurtimox y benznidazol. Sin embargo, sus efectos colaterales severos hacen que en la mayoría de los países endémicos solo se use benznidazol para tratar las infecciones por *Trypanosoma cruzi*.

El tratamiento tripanocida para la infección crónica asintomática con *Trypanosoma cruzi* se ha probado en 5 ensayos controlados con asignación al azar que incluyen 756 participantes asignados al azar y que fueron diseñados para evaluar resultados parasitológicos, pero no clínicos. Los derivados nitroimidazólicos, sobre todo el benznidazol mejoran los resultados parasitológicos en adultos y niños. Otros agentes, como el itraconazol o el alopurinol tienen un efecto mucho menor o neutro sobre estos resultados.

Los resultados prometedores de reducción de la carga parasitaria deben ser considerados junto con la tasa de efectos colaterales informados en los ensayos, de 10 a 20 %. Dada la importancia de la cardiopatía chagásica para la salud pública en América latina, deben efectuarse ensayos controlados con asignación al azar que puedan agregar más información a estos resultados y para que puedan confirmarse los efectos y daños sobre resultados clínicos junto con resultados parasitológicos.

Leishmanosis

Esta enfermedad es una zoonosis, ocurre en todos los continentes excepto en Australia. Los protozoos causantes de infección en el hombre, pertenecen a la familia *Trypanosomatidae* y género *Leishmania*, que tienen un ciclo de vida similar y se encuentran en vertebrados silvestres. Los vectores principales pertenecen a los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Las hembras de los mosquitos vectores pican a los animales y se infectan; cuando el hombre entra en un foco zoonótico y accidentalmente lo pica el mosquito infectado, adquiere la leishmaniosis; como les puede suceder a los cazadores, mineros, leñadores, pescadores y militares. Rara vez ocurre la transmisión de hombre a hombre a través del vector.

Las manifestaciones clínicas de la leishmaniosis varían en función de la patogenicidad del parásito que difiere entre las especies de *Leishmania* y las respuestas inmunitarias del hospedero. Algunas infecciones son asintomáticas y se resuelven por sí mismas, mientras

que otras originan una o más de las 3 formas principales de la enfermedad: cutánea, mucocutánea y visceral. El tratamiento inicial se realiza con antimoniales pentavalentes: estibogluconato de sodio, antimoniato de meglumina, es eficaz en casi todos los casos, pero está aumentando la resistencia a dichos medicamentos. Los fármacos de segunda elección, como pentamidina y anfotericin B, son eficaces a dosis terapéutica pero muy tóxicos. La pirimetamina es un antagonista del folato, siendo el efecto colateral más frecuente la supresión medular dependiente de la dosis. Por ello, los pacientes deben recibir dosis diarias de 5 a 10 mg de ácido fólico (ver tabla 27.3).

Toxoplasmosis

Toxoplasma gondii es un protozoario intracelular obligado que infecta con frecuencia a mamíferos y aves en todo el mundo. La toxoplasmosis se puede presentar en individuos inmunocompetentes e inmunodeprimidos, así como en pacientes con SIDA. En pacientes inmunocompetentes se puede presentar como toxoplasmosis ganglionar o linfática, toxoplasmosis ocular, toxoplasmosis congénita y toxoplasmosis generalizada. La infección en seres humanos casi siempre es asintomática, sin embargo, en algunos casos se presentan pruebas clínicas o patológicas de la enfermedad, sobre todo en el paciente inmunodeprimido y en el feto. La infección se caracteriza por 2 etapas: aguda (adquirida recientemente) y crónica (latente).

Toxoplasma gondii se encuentra en 3 formas: la forma asexual invasora que se desarrolla en todos los hospederos incidentales y en los gatos; el quiste hístico, el cual persiste en los tejidos del hospedero infectado durante la fase crónica de la enfermedad, se observa con mayor frecuencia en el miocardio, esqueleto, músculo liso y SNC y el oocisto, el cual se reproduce durante el ciclo sexual en el intestino de los gatos (el hospedero definitivo), solo se vuelven infecciosos luego que se excretan y se produce la esporulación. Puede conservar su capacidad infecciosa en el ambiente durante más de 1 año.

La transmisión a seres humanos se da por la ingestión de carne mal cocida, por vía trasplacentaria, transfusión de productos sanguíneos, transplante de órganos (riñón, corazón e hígado) y por accidentes de laboratorio o exposición a heces de gato infectado.

La toxoplasmosis solo hace abortar una vez, como causa de aborto habitual tiene importancia nula o escasa, por este motivo se debe demostrar la infección cuidadosamente antes de hacer un tratamiento. Mientras se realiza el tratamiento ha de evitarse el embarazo y la concepción siguiente se planifica por lo menos un mes después de finalizado el tratamiento.

Para que se produzca la toxoplasmosis congénita la futura madre debe primoinfectarse durante el embarazo o en el período inmedio anterior, no debe tener anticuerpos y el paso del toxoplasma al feto debe ocurrir antes que la madre se haya inmunizado; se considera remota la posibilidad de que este cuadro se deba a reactivaciones de una toxoplasmosis crónica, solo un tercio de las madres con infección reciente llegan a tener niños infectados y de estos solo un tercio desarrollan la infección como tal. En la mayoría de los casos, la transmisión se produce al final de la gestación y, en estas circunstancias, la toxoplasmosis de los niños es leve o suele manifestarse después del nacimiento; en cambio, el daño al feto es grave si la infección ocurre al inicio de la gestación.

Se indicará tratamiento a las embarazadas que han adquirido una infección reciente y las que presentan títulos serológicos indicativos de infección prolongada o latente. Algunos autores plantean que el tratamiento se realice en el momento del diagnóstico, sin importar el período del embarazo, sin embargo, otros autores se abstienen de indicarlo en el primer trimestre, por la posible acción teratogénica.

Son tratados todos los niños que nacen con toxoplasmosis y los lactantes asintomáticos nacidos de madres positivas que tienen anticuerpos IgM al nacer o proceden de madres con títulos elevados durante el período prenatal con sospecha de haber adquirido la infección durante el embarazo.

La toxoplasmosis adquirida aguda en pacientes inmunocompetentes con una IgG alta en un solo suero no es confirmatoria. Se suministran las drogas antitoxoplasma solo cuando se comprueba que existe la enfermedad.

La quimioterapia es supresiva de la proliferación toxoplásmica, pero no suprime la infección, es decir, no destruye los parásitos que se encuentran dentro de los quistes. La inmunidad adquirida ayuda a controlar la infección, pero tampoco la erradica, aunque se suministre tratamiento. Las drogas están dirigidas a controlar la fase aguda de la enfermedad.

El tratamiento comprende la combinación de antifolatos pirimetamina-sulfadoxina administradas por tiempo prolongado. Se incluyen los antibióticos espiramicina, clindamicina y trimetrexato. La atovacuona es activa contra *Toxoplasma gondii*. La quimioterapia de la toxoplasmosis puede complicarse por diferencias en la sensibilidad a fármacos, en sus distintas formas clínicas (Tabla 27.4).

Tabla 27.4. Fármacos antiprotozoarios utilizados para tratar parasitosis que se pueden presentar en pacientes con SIDA

Fármacos	Dosis	Comentarios
Neumocistosis		
Profilaxis para la neumonía		
Trimetropim-sulfametoxazol	160 mg-800 mg al día	Es el fármaco profiláctico más eficaz
Tratamiento inicial para la neumonía[1]		
Trimetropim-sulfametoxasol	15-25 mg/kg c/6-8 h intravenosa 2 tabletas de doble concentración c/ 8 h	Es el fármaco de elección para episodios graves
Pentamidina	4 mg/kg 1 vez/día intravenosa 600 mg/día de una solución acuosa para nebulización por medio del aparato Respigard II	La hipoglucemia se presenta 10-20 % de pacientes con SIDA por aumentos repentinos de insulina sérica
Trimetrexato + leucovorin	45 mg/m^2 1 v/día intravenosa 20 mg/ m^2 c/6 h intravenosa	Efectivo aunque menos que TMP-SMX para episodios moderados o graves
Trimetoprim + dapsona	4-5 mg/kg c/8 h vía oral 100 mg 1v/día vía oral	Constituye una alternativa para sujetos que no toleran el TMP-SMX, para casos leves o moderados. Administrar con alimentos
Atovacuona	750 mg c/8 h	
Toxoplasmosis		
Infección aguda en pacientes immunocompetentes		
Pirimetamina + sulfadiazina	1 mg/kg/día durante los 3 primeros días, luego se continúa con 0,3 mg/kg/día durante 4 o 5 semanas; en el adulto se dan de 100 a 200 mg dosis de ataque y después 25 a 100 mg diarios	El efecto colateral más frecuente es la supresión medular dosis dependiente. A la pirimetamina se le asocia el ácido folínico 10 a 20 mg diarios y en niños se puede dar 1 mg/día
	100 mg/kg (4 u 8 g diarios), fraccionada en 4 dosis al día, durante 4 a 5 semanas	Mantenerse el flujo urinario alto para prevenir la nefrotoxicidad inducida por cristales de sulfonamidas
Toxoplasmosis ocular en pacientes inmunocompetentes		
Pirimetamina + sulfadiazina	Durante 3 a 6 semanas	Se pueden asociar corticoides
Clindamicina	300 mg c/ 6 h por 6 semanas	Clindamicina se puede combinar con el tratamiento anterior
Infección aguda en embarazadas[2]		
Espiramicina	3 g/día vía oral repartidos en varias dosis	Reduce la frecuencia de la infección fetal en cerca de 60 %
Toxoplasmosis congénita		
Espiramicina	100 mg/kg/día c/12 u 8 h por 4 a 6 semanas	Tratamiento del recién nacido
Toxoplasmosis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida[3]		
Pirimetamina + sulfadiazina o clindamicina	Dosis de pirimetamina de 100 mg el primer día, luego con 50 o 75 mg diario	Los pacientes a veces no toleran estos tratamiento por exantemas, diarreas o por supresión medular
Pirimetamina + sulfadoxina	Sulfadoxina: 4 a 8 g diarios. Suplemento diario de 10 mg de ácido folinico o 10 mg de levadura durante 3 a 6 semanas	

[1] Exiten otros esquemas de tratamiento como clindamicina más primaquina base.
[2] Si el diagnóstico prenatal revela infección fetal, administrar pirimetamina más sulfadiazina.
[3] Las alternativas para los pacientes que no toleran ninguno de los regímenes anteriores son: trimetropim-sulfametoxazol, pirimetamina más claritomicina o azitromicina o atovacuona o dapsona.

Cryptosporidiosis

Es unas infecciones gastrointestinales causadas por coccidios parásitos del género *Crytosporidium*, caracterizada por diarrea acuosa, cólicos abdominales, malabsorción y pérdida de peso. Suele ser una enfermedad grave, en particular, en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y una afección que sana espontáneamente en hospederos inmunológicamente normales. Se considera la quinta causa de diarrea en niños inmunocompetentes.

En el hombre la diseminación de persona a persona y a través de aguas contaminadas puede ser más común que la transmisión zoonótica. Los ooquistes son muy resistentes a las condiciones del medio ambiente y sobreviven en el suelo por varios meses. Pueden resistir algunos desinfectantes comunes, pero pierden su viabilidad con la congelación y la ebullición.

No hay tratamiento eficaz para este microorganismo, es muy importante vigilar cuidadosamente el equilibrio de electrólitos y líquidos, aunque en pacientes inmunodeprimidos existen algunos fármacos con resultados favorables.

Giardiosis

Es una infección del intestino delgado ocasionada por el protozoario *Giardia lambia*. Sus características distintivas son la diarrea, malabsorción y pérdida de peso. Es predominante en niños y presenta en la actualidad una prevalencia cada vez mayor en estos.

El microorganismo existe en dos formas: trofozoito móvil y quiste oval. La fuente de infección es la materia fecal con quistes de *Giardia lambia*, del hombre y de algunos animales, que contaminan el suelo y el agua. En el pelaje de los animales los quistes perduran varias semanas con capacidad infectante. Moscas, cucarachas y otros artrópodos coprófagos pueden vehiculizar los quistes en sus patas y heces. La infección de un hospedero aparece con la ingestión de unos cuantos quistes; de 10 a 25. El período de incubación es de 7 a 21 días.

El agua contaminada es una fuente frecuente de diseminación, puede suceder de persona a persona en guarderías infantiles y asilos. El quiste es resistente a muchas presiones ambientales como la concentración de cloro que se encuentra habitualmente en los suministros de agua municipal.

Las repuestas humorales y celulares del hospedero sí existen, pero su función en la protección y la patogénesis no están claras.

El tratamiento de las personas infectadas en zonas muy endémicas tiene valor discutible porque la reinfección es fácil cuando los suministros de agua están contaminados. Todas las personas infectadas en regiones no endémicas deben tratarse. La efectividad del tratamiento en personas con formas leves de la enfermedad no está estudiada. Los ensayos no dan indicación alguna de cómo tratar una infección leve o asintomática. La terapia de dosis única mejora el cumplimiento del paciente y por ello es más conveniente. El tratamiento puede realizarse con quinacrina o drogas pertenecientes al grupo de los nitroimidazoles (Tabla 27.5).

Amebiasis

La infección se produce con la ingestión de la forma quística acidorresistente de *Entamoeba* eliminada fecalmente. La infección se trasnmite por contaminación fecal y v.o., debido a mala higiene o costumbres sexuales oroanales. Los estudios epidemiológicos y de biología molecular indican que hay distintas cepas: la patógena *Entamoeba histolytica* y otras no patógenas como *E. dispar, Escherichia coli, E. gingivalis, E. polecki, E. moshkouskii* y *E. hartmani*. El examen microscópico de las materias fecales no permiten distinguir la *Entamoeba histolytica* de la *E. dispar*, por lo cual se le llama, actualmente, *Entamoeba histolytica/* dispar. Su diferenciación solo es posible por métodos inmunológicos, bioquímicos y genéticos.

La única forma infectante por v.o. es el quiste, por lo cual los mejores transmisores son las personas sintomáticas, que generalmente no reciben tratamiento y los amebianos crónicos, que eliminan en sus materias fecales esta forma de la ameba. Los quistes tienen la capacidad de resistir algunas condiciones ambientales y pueden permanecer en la tierra o en el agua por períodos largos, sin perder su viabilidad. En el agua resisten las concentraciones de cloro que se utilizan corrientemente para controlar la contaminación bacteriana. La ebullición es un método efectivo para destruir los quistes y, por lo tanto, para prevenir la contaminación hídrica.

En países desarrollados hay autores que defienden el criterio de tratar a todos los pacientes asintomáticos, hasta que no se disponga de un método adecuado y barato, que permita la correcta diferenciación de la infección por *E. dispar* o *Entamoeba histolytica*. La OMS considera que no deben tratarse los portadores asintomáticos, principalmente en países del tercer mundo, donde existe un nivel alto de

contaminación fecal y la relación costo-beneficio hace impracticable esta medida, sobre todo si se tienen en cuenta además el riesgo de reacciones adversas suscitadas por los medicamentos. En general se recomienda que los individuos asintomáticos, cuando se diagnostique una infección por *Entamoeba histolytica*/dispar no se debe indicar ningún tratamiento a menos que existan razones para sospechar una infección específica por *Entamoeba histolytica* como pudiera ser: la existencia de altos títulos de anticuerpos, una historia de contacto cerrado con un caso de amebiasis invasiva; o un brote de amebiosis.

Tabla 27.5. Fármacos antiprotozoarios utilizados para tratar amebiasis, giardiosis y trichomoniasis

Fármaco	Dosis	Comentario
Amebiasis/eliminación de quistes		
Furoato de diloxanida	Adultos: 500 mg 3 veces al día por 10 días Niños: 20 mg/kg/día c/ 8 h por 7-10 días vía oral	Fármaco bien tolerado
Paromomicina	Adultos: 500 mg 3v/día por 7-10 días. Niños: 30 mg/kg/días c/8 h por 7-10 días vía oral	Es el único antibiótico que es realmente amebicida de acción directa
Amebiasis/ rectoscolitis invasora		
Metronidazol + furoato de diloxanida o paromomicina	Adulto: 50 mg/kg 1 dosis o 2,4 g/días por 7-10 días o 1 g 2 v/día por 7-10 días o 750 mg c/8 h por 7-10 días Niños: 35-50 mg/kg/días c/ 8 h por 10 días vía oral	En formas graves por vía parenteral
Dihidroemetina	1,0-1,5 mg/kg/día (máximo 90 mg) i.m. c/ 12 h por 5-10 días del absceso hepático	Además todos son fármacos útiles en el tratamiento + furoato de diloxanida o paromomicina
Giardiosis		
Hidracloruro de quinacrina	Adultos: 100 mg 3 v/ día por 7 días Niños: 2 mg/kg 3v/día por 5 o 7 días	Droga de elección en países donde no se comercializan los nitroimidazoles
Metronidazol	Adultos: 250 mg 3 v/día por 7 días Niños: 25 mg/kg/días por 5 días	
Ornidazol	Adultos y niños de más de 35 kg de peso: 1,5 g	
Secnidazol	Adultos: 2 g dosis única Niños: 30 mg/kg dosis única	Se producen curaciones superiores a 90 %
Tinidazol	Adultos: 2 g dosis única Ninos: 60 mg/kg	Tiene eficacia similar al secnidazol
Trichomoniasis		
Metronidazol	1,5 a 2 g, dosis única o 250 mg 3 v/ día por 7 días	De preferencia la dosis única
Ornidazol	1,5 g dosis única para la infección aguda. En las formas crónicas 1 g diario por 5 días	
Secnidazol o tinidazol	2 g dosis única	Preferentemente con comida

Los compuestos utilizados para combatir la amibiasis se dividen en amebicidas luminales, sistémicos o mixtos. Los primeros solo son activos contra las formas intestinales del parásito, en este grupo se encuentran los derivados de las 8-hidroxiquinoleínas: diyodohidroxiquina o yodoquinol, yodoclorohidroxiquina o clioquinol; derivados de dicloroacetamida: furoato de diloxanida, teclozán, etofamida y quinfamida; y los antibióticos amebicidas: paromomicina. Los amebicidas sistémicos o hísticos, eficaces solo contra las formas invasoras del microorganismo como los derivados de la ipecacuana: clorhidrato de emetina, dihidrohemetina, y las 4-aminoquinoleínas: cloroquina. Los amebicidas mixtos, activos contra las formas intestinales y sistémicas de la amebiasis, son las drogas 5-nitroimidazólicas: metronidazol, tinidazol, ornidazol y secnidazol (ver tabla 27.5).

Babesiosis

Es una enfermedad transmitida por garrapatas, parecida al paludismo y que se produce por especies de *Babesia* que infectan a los eritrocitos de los mamíferos. La mayor parte de los casos son asintomáticos o leves y se resuelven en forma espontánea sin tratamiento. En adultos con infecciones graves, el tratamiento es clíndamicina más quinina (ver tabla 27.3).

Trichomonosis

Trichomona vaginalis se encuentra entre los más prevalentes de todos los protozoarios patógenos. Se reconoce como una causa importante de vaginitis. El hombre se considera un portador sano.

La transmisión de esta parasitosis se hace por contaminación directa con las secreciones vaginales y ureterales de las personas infectadas. Se considera una enfermedad sexualmente transmitida, porque este es el modo más frecuente de infección. Con menos frecuencia se hace por medio de objetos contaminados, como toallas, esponjas, agua, inodoro, entre otras vías de transmisión.

El tratamiento de la trichomonosis debe hacerse tanto a la paciente como a su compañero sexual. Las drogas de elección son los derivados nitroimidazólicos, cada vez son más frecuentes las formas de *T. vaginalis* resistentes al metronidazol (ver tabla 27.5).

Neumocistosis

Es la neumonía causada por Pneumocystis carinii y permanece como la infección que con más frecuencia define al SIDA. *Pneumocystis carinii* es un microbio eucariota con características morfológicas parecidas a los protozoarios. Sin embargo, su ultraestructura se parece más a los hongos. Se presume que *Pneumocystis carinii* se adquiere por vía aérea, a través de la cual llega a los alvéolos pulmonares, donde ocurre la replicación. Las manifestaciones clínicas varían según las características del hospedero afectado, en personas inmunocompetentes pueden ser leves y autolimitadas.

Pneumocystis carinii se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, en el tracto respiratorio de animales como ratas, ratones, conejos, hurones. En los humanos parece que la infección ocurre en edades tempranas de la vida, se ha encontrado que hasta 80 % de los niños menores de 4 años tienen anticuerpos contra *Pneumocystis carinii*.

Los compuestos principales utilizados para tratarla incluyen trimetoprim-sulfametoxazol y el isetionato de pentamidina. La atovacuona se ha introducido para tratar individuos que no toleran trimetoprim-sulfametoxazol (ver tabla 27.4).

Blastocitosis

Su causa es por *Blastomystis hominis*, un microorganismo de taxonomia imprecisa, muy frecuente en animales y en el hombre. Es probable que haya en todo el mundo; a menudo se encuentra junto con *Giardia lamblia*. En este medio se encuentra muy prevalente entre niños y jóvenes con enfermedad diarreica, aunque su patogenicidad está en debate. El metronidazol es el tratamiento de elección, a pesar de los fallos que se presentan en el tratamiento. Otras drogas que han demostrado ser eficaces son: emetina, yodoquinol, furazolidona, sulfisoxazole-trimetroprim y pentamidina (ver tabla 27.3).

Ciclosporosis

Esta parasitosis humana se descubrió recientemente. El agente etiológico *Cyclospora cayetanensis* fue clasificado en 1992. La distribución geográfica es muy amplia y las prevalencias varían de 2 a 18 %, fundamentalmente en personas con diarreas. No se conoce de manera completa su ciclo de vida. Parece que no hay transmisión inmediata de persona a persona; la fuente fundamental de infección es el agua. Se presenta en adultos y en niños inmunocompetentes y se conocen abundantes casos en inmunodeficientes principalmente en pacientes con SIDA. El tratamiento se realiza con trimetropim-sulfametoxazol preferentemente (Tabla 27.6).

Otros protozoarios entéricos:

1. *Balantidium coli*: es una enfermedad de animales, en especial de puercos, pero también afecta a los seres humanos. En general es asintomático o ligera y autolimitada. El tratamiento se realiza con tetraciclina, otras drogas alternativas son los derivados yodados y el metronidazol.
2. *Dientamoeba fragilis*: distribución mundial con frecuencia se encuentra junto con el *Enterobius vermicularis*
3. *Enterobius vermicularis*: casi siempre es asintomático.
4. *Entamoeba polecki*: es probable que la distribución sea mundial; se encuentra sobre todo en cerdos y monos; son raras las infecciones humanas. La mayoría son asintomáticos. La mayor parte de los casos se encuentran en Papua, Nueva Guinea. El tratamiento se realiza con metronidazol.
5. *Isospora belli*: distribución mundial, más prevalente en América Latina y África. Diarrea autolimitada en residentes y viajeros inmunocompetentes, pero hay diarrea grave y persistente en pacientes con SIDA.
6. *Microsporidia*: aparentemente tiene distribución mundial. Su patogenicidad está en debate. El tratamiento es incierto.
7. *Sarcocytis bovihominis* y *suihominis*: patógenos frecuentes de animales; rara en seres humanos, se adquiere por ingesta de carne contaminada de puerco o cordero. No tiene tratamiento específico (Tabla 27.7).

Tabla 27.6. Fármacos antiprotozoarios utilizados en parasitósis que se pueden adquirir por vía oral

Fármacos	**Dosis**
Amebiasis por *Entamoeba polecki*	
Metronidazol	750 mg c/ 8 h por 10 días
Balantidiosis	
Tetraciclina	500 mg c/ 6 h por 10 días
Ciclosporosis	
Trimetropim-sulfametoxazol	20 a 100 mg/kg 2 veces/día por 7-10 días
Diarrea por *Dientamoeba fragilis*	
Yodoquinol	650 mg c/ 8 h por 20 días
Paromomicina	25-30 mg/kg/día c/8 h por 7 días
Tetraciclina	Adultos: 500 mg c/ 6 h por 10 días Niños >8 años: 10 mg/kg c/6 h por 10 días (máximo 2 g/24 h)
Isosporosis	
Trimetoprim-sulfametoxazol	Adulto: 160 y 800 mg c/ 6 h por 10 días, luego c/ 12 h por 3 semanas Niños: 10 mg/kg/día c/6 h por 3 semanas

Tabla 27.7. Relación de los fármacos antiprotozoarios y las parasitosis

	Amebiasis	**Giardiosis**	**Leismaniosis**	**Neumocistosis**	**Toxoplasmosis**	**Tricomonosis**	**Tripanosomosis americana**	**Tripanosomosis africana**
Yodoquinol	X							
Diloxanida	X							
Emetina	X							
Cloroquina	X							
Nitroimidazoles	X	X				X		
Quinacrina	X							
Estibogluconato de sodio			X					
Pentamidina			X	X	X		X	
Atovacuona				X	X			
Suramina							X	
Melarsoprol							X	
Eflornitina							X	
Nifurtimox								X

Fármacos antiprotozoarios

Historia

Los derivados de la ipecacuana (*raíz de Brasil*): la emetina y dihidroemetina constituyen los primeros fármacos antiprotozoarios; usados desde los primeros decenios del siglo pasado como amebicidas sistémicos de acción directa. En 1920 se introduce la suramina, útil para tratar la tripanosomiasis africana. Comienzan los estudios de la pentamidina en 1939, útil en la profilaxis y la terapéutica de la neumocistosis y en combinación con suramina para tratar etapas tempranas de tripanosomiasis africana occidental. En 1948 se comunicó el valor terapéutico especial de la cloroquina para la amebiasis extraintestinal. El melarsoprol demostró su utilidad en el tratamiento de las fases tardías (SNC) de la tripanosomiasis africana occidental y oriental en 1949. Desde antes de 1950 se investigaron los compuestos antimoniales leishmanicidas. El furoato de diloxanida es introducido en 1956 por su actividad amebicida. En 1960 se observa que el metronidazol tiene gran actividad contra *T. vaginalis* y *Entamoeba histolytica*. Las 8-hidroxiquinolinas se emplean como amebicidas luminales.

La reacción tóxica más importante de estos fármacos está adscripta sobre todo al clioquinol y es la neuropatía mieloptica subaguda. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en Japón como epidemia (miles de pacientes afectados) y no se comercializa en este país desde 1970. La quinacrina fue usada en forma amplia durante la Segunda Guerra Mundial como antipalúdico, desde 1975 se indica principalmente para el tratamiento de la giardiosis. Desde 1979 el nifurtimox ha demostrado ser eficaz para tratar la enfermedad aguda de Chagas (tripanosomiasis americana) causada por *Trypanosoma cruzi*.

En 1980 se le detecta a la atovacuona contra plasmodium, más tarde se analizan sus acciones contra *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*. En 1992 se acepta el uso de la atovacuona para la neumonía leve a moderada por *Pneumocystis carinii* en sujetos que no toleran trimetropim-sulfametoxasol. La eflornitina es aprobada en 1990 para tratar la *tripanosomiasis gambiense* (África Occidental) causada por *T. b. gambiense*.

Atovacuona

Es una hidroxinaftoquinona sintética. Posee actividad potente contra *Plasmodium*, *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*. Actúa por medio de una interferencia selectiva del transporte de electrones en mitocondrias y procesos similares como la biosíntesis de ATP y pirimidina en parásitos sensibles. El mecanismo de acción contra *Pneumocystis carinii* es desconocido.

La atovacuona se ha combinado con proguanil para el tratamiento de la Malaria, incluido el *Plasmodium falciparum* multidroga resistente. Esta combinación está aceptada en, más de 25 países para el tratamiento agudo, de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum*.

Farmacocinética. La absorción v.o. es lenta e irregular, aumenta en presencia de alimentos grasos y presenta "limitación de la absorción según la dosis" si esta excede de 750 mg; primer pico surge en 1 a 8 h y el segundo, en 1 o 4 días después de administrado; esto sugiere circulación enterohepática. Tiene un t ½ larga de 2 a 3 días. El 94 % del fármaco se excreta sin cambios en las heces, el resto por la orina. Más de 99 % está ligado a proteínas plasmáticas, su concentración en LCR es menor de 1 % de la que hay en el plasma.

Efectos adversos, *precauciones y contraindicaciones*. Ocasiona pocos efectos adversos que obliguen a interrumpir su uso. Las reacciones más frecuentes son erupciones maculopapulares (20 %) generalmente leves y relacionadas con la dosis, fiebre, vómito, diarrea y cefalea. En ocasiones anormalidades en los valores de transaminasa y amilasa sérica.

Se debe evitar su administración en individuos con antecedentes de alergia o reacciones cutáneas alérgicas. Se necesitan más estudios para su utilización en niños, ancianos y mujeres que lactan.

Cloroquina

La utilidad terapéutica de la cloroquina es en la amebiasis extraintestinal, depende su acción tóxica directa contra trofozoitos de *Entamoeba histolytica* junto con el hecho de que se concentra fuertemente en hígado. Se utiliza para combatir amebiasis hepática solo cuando es ineficaz el metronidazol o está contraindicado. Debe proporcionarse un compuesto eficaz contra la amibiasis intestinal porque la infección de *Entamoeba histolytica* en colon siempre es fuente de amibiasis extraintestinal.

La respuesta clínica a la cloroquina es rápida y no hay pruebas de resistencia. Se absorbe casi por completo en el intestino delgado y en la pared alcanza solo bajas concentraciones, por esto es menos eficaz en la amebiasis intestinal. Alcanza concentraciones altas en el hígado, de ahí que se utilice fundamentalmente en la forma extraintestinal.

Se han descrito algunos efectos colaterales en su administración entre los que sobresalen las náuseas, vómitos, cefaleas, trastornos visuales y prurito.

Furoato de diloxanida

El furoato de diloxanida es la droga prototipo en el grupo de los derivados de la dicloroacetamida; otras drogas como el teclozán y la etofamida a diferencia del primero se emplean en esquemas de un solo día de tratamiento, lo que ha hecho que su uso se esté extendiendo. El furoato de diloxanida tiene actividad amebicida directa. Es poco lo que se conoce sobre su mecanismo de acción.

Farmacocinética. Es hidrolizado en gran medida en la luz o la mucosa del intestino hasta dar diloxanida y ácido furoico, y solo la primera aparece en circulación general. Se excreta fundamentalmente por la orina, en menor medida por las heces. Concentraciones sanguíneas máximas en 1 h.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Es tolerado adecuadamente. Sus efectos colaterales son leves, el más común es la flatulencia y a veces vómito, prurito y urticaria.

Eflornitina

Posee múltiples acciones citostáticas en los tripanosomas. Disminuye la biosíntesis de poliaminas y tripanotiona, además aminora la biosíntesis de macromoléculas y la división celular se detiene. Los triponasomas expuestos a la eflornitina cambian de sus formas largas y finas de división rápida, que "esquivan" las defensas del huésped gracias a la síntesis rápida de glucoproteínas variables de superficie celular, a formas cortas sin réplica que no sintetizan dichas moléculas y se vuelven sensibles al ataque mediado por anticuerpos.

No se han establecido las razones de la mayor eficacia que posee en relación con *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense*.

Farmacocinética. Se administra por i.v. o v.o.; su biodisponibilidad, después de ingerida es de 54 % como promedio. Unas 4 h después de la administración v.o., se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas y el $t_{½}$ es de unos 200 min como promedio. No se liga a proteínas plasmáticas, pero se distribuye ampliamente y penetra en el LCR. Más de 80 % de eflornitina es eliminado por los riñones más bien en su forma original.

Los niños necesitan dosis mayores del fármaco, tal vez porque lo eliminan con mayor rapidez que los adultos y debido a que alcanzan adecuadamente el LCR.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Las complicaciones más frecuentes en individuos que reciben el producto por vía i.v. son: anemia (48 %), diarreas relacionadas con la dosis (39 %) y leucopenia (27 %). En 7 % de los pacientes tratados aparecen convulsiones en fase temprana, pero no resurgen a pesar de continuar la terapéutica. En menos de 10 % de los pacientes tratados, se observan otras complicaciones como trombocitopenia, alopecia, vómito, dolor abdominal, mareos, fiebre, anorexia y cefalea. Muchos de los efectos adversos mencionados desaparecen al interrumpir el uso del medicamento. La hipoacusia puede surgir con la administración duradera del medicamento. La eflornitina interfiere en el desarrollo embrionario en animales de experimentación.

Emetina y deehidroemetina

Amebicida sistémico de acción directa. No debe utilizarse salvo que el metronidazol sea inútil o esté contraindicado. Presentan efectos tóxicos importantes cardiovasculares y musculares, los primeros consisten en taquicardia, hipotensión, arritmias y en ocasiones insuficiencia cardíaca. La acción sobre los nervios periféricos puede producir dolores y debilidad muscular, por lo que no se recomienda administrar la droga con el paciente en reposo y en ancianos, durante el embarazo y en personas con afecciones cardiovasculares o neuromusculares. Es recomendable practicar ECG antes, durante y después del tratamiento, y no dar ciclos mayores de 10 días de duración.

8-hidroxiquinolinas

Amebicidas luminales, en particular para combatir los eliminadores de quistes asintomáticos. Los miembros más conocidos de esta categoría de compuestos son el yodoquinol (diyodohidroxiquina) y clioquinol (yodoclororhidroxiquina). Estos se han utilizado en forma amplia e indiscriminada para tratar las diarreas.

La reacción tóxica más importante que se ha atribuido más bien al clioquinol es la neuropatía mieloóptica subaguda. La administración de yodoquinol a dosis altas, a niños con diarrea crónica, se ha acompañado de atrofia del nervio óptico y pérdida permanente de la visión. Se piensa que dicho fármaco es más inocuo que el clioquinol, tal vez se absorbe menos después de ingerido.

El yodoquinol por ser un medicamento yodado interfiere con todas las pruebas de función tiroideas incluyendo la gammagrafía de tiroides hasta por 6 meses después del tratamiento y puede llegar incluso a causar alteración directa de la función de esta glándula.

Melarsoprol

Es la forma arsenóxida de un arsenical orgánico que explica su efecto letal rápido en tripanosomas africanos y su toxicidad. El *objetivo* principal del fármaco es la tripanotiona, que sustituye al glutatión en los tripanosomas para conservar un entorno reductor dentro de la célula.

La unión irreversible del melarsoprol a la tripanotioma hace que se forme Mel T, compuesto que es un inhibidor competitivo potente de la tripanotiona reductasa, la enzima encargada de conservar la tripanotiona en su forma reducida.

Los tripanotiomas resistentes a arsenicales no contienen mayores valores de tripanotiona. La resistencia al melarsoprol al parecer es consecuencia de la alteración en la captación del compuesto por medio de un transportador raro de purina.

Farmacocinética. Siempre se administra por vía i.v., penetra en el LCR, es excretado con rapidez y en las heces aparece 70 a 80 % del arsénico.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Se acompaña de efectos adversos frecuentes. Las complicaciones más graves se observan en el sistema nervioso. La encefalopatía reactiva (5 %) se presenta entre los dos primeros ciclos de terapéutica, más habitual en la enfermedad del sueño africana oriental que en la occidental y con mayor facilidad surge en individuos cuyo LCR contiene tripanosomas. Las manifestaciones incluyen convulsiones concomitantes a edema cerebral agudo, coma de evolución rápida y perturbaciones psíquicas agudas no letales, sin signos neurológicos. Quizá constituya una reacción inmunitaria desencadenada por la liberación rápida de antígenos de tripanosomas por parásitos moribundos y no por los efectos directos del compuesto.

A veces hay reacciones de hipersensibilidad al melarsoprol y, en particular, durante el segundo ciclo del tratamiento o en ciclos ulteriores. Puede surgir neuropatía periférica. A menudo se observa albuminuria y cilindros en la orina o signos de perturbación hepática que obligan a modificar el tratamiento. También son frecuentes el vómito y los cólicos abdominales, su incidencia disminuye si se inyecta lentamente en decúbito y en ayunas. La persona ha de mantenerse en reposo y no consumir alimentos en un lapso de 1 h después de la inyección.

Administrarlo únicamente a pacientes bajo supervisión hospitalaria. Emprender la terapéutica durante un episodio febril ha ocasionado una mayor incidencia de encefalopatía reactiva. La administración de melarsoprol a leprosos puede desencadenar el eritema nodoso. El fármaco está contraindicado durante períodos de influenza. Se han señalado reacciones hemolíticas graves en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Metronidazol

Pertenece al grupo de drogas 5-nitoimidazólicas, puede ser que alguna parte de la droga no absorbida o sus metabolitos eliminados por la bilis tengan acción parcial contra las amebas en la luz del intestino, por esto se plantea que es amebicida de acción mixta. Se han introducido otras drogas a este grupo como el tinidazol, el ornidazol, el nimorazol y el secnidazol. Estos últimos que son absorbibles por v.o., se caracterizan por presentar vida media plasmática más prolongada, lo que hace posible que se empleen esquemas de menor duración y en algunos casos en dosis única. Por otra parte se presenta menor número de efectos colaterales o de reacciones secundarias.

El metronidazol tiene acción tricomonicida directa, notable actividad contra *Entamoeba histolytica*, afecta de manera directa a trofozoítos de *Giardia lamblia*. Posee actividad contra bacterias anaerobias obligadas como especies de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Helicobacter*. Otros efectos incluyen supresión de la inmunidad celular, mutagénesis, carcinogénesis y sensibilización de células hipóxicas a la radiación. El metronidazol puede facilitar la extracción de gusanos de Guinea adultos en la dracunculosis a pesar de que no tiene efecto directo en dicho parásito.

El metronidazol y el tinidazol son efectivos en el tratamiento de la giardiosis e incluso pueden llegar a eliminar la evidencia de la infección en las heces. El tinidazol parece ser más efectivo en dosis única para la curación parasitológica en comparación con otras terapias cortas. Aunque las pautas cortas de cualquier fármaco parecen ser menos efectivas que las prolongadas, pero en esto hay gran heterogeneidad clínica y estadística. El albendazol, aunque es un antihelmintico, parece ser un fármaco prometedor para la giardiosis pero se deben llevar a cabo estudios en gran escala para despejar dudas sobre su eficacia.

En el tratamiento de la tricomoniasis en mujeres los estudios revelan que casi cualquier medicamento nitroimidazolico administrado en una sola dosis o durante un período más prolongado logro la cura parasitológica en 90 % de los casos. Solo que la dosis única por v.o. se asoció con una mayor frecuencia de efectos secundarios que cualquiera de los tratamientos más prolongados por v.o. o intravaginal. Los resultados de los estudios no permiten llegar a la conclusión que el tinidazol es más efectivo que el metronidazol. El metronidazol es probablemente el nitroimidazol de más uso para la tricomoniasis y en varios casos se publicaron registros de resistencia, aunque se desconoce el verdadero alcance.

Es un profármaco que necesita activación metabólica por parte de microorganismos sensibles. La actividad antimicrobiana del metronidazol quizás es consecuencia de la formación de productos intermedios lábiles químicamente reactivos que se forman durante la reducción tetraelectrónica del grupo nitro hasta la forma hidroxilamina correspondiente. No se

conocen las etapas moleculares por las que dichos productos intermediarios destruyen a las células, pero tal vez incluyan interacción del metronidazol reducido con el ADN, produciendo una pérdida de la estructura helicoidal, rotura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular.

Farmacocinética. Una vez ingerido se absorbe de manera completa y rápida. El t ½ del metronidazol en plasma es de unas 8 h. El 10 % del compuesto está ligado a proteínas plasmáticas. Penetra adecuadamente a los líquidos y tejidos corporales que incluyen secreciones vaginales, líquido seminal, saliva y leche materna. En el LCR se alcanzan también cifras terapéuticas.

Se elimina por vía renal de 60 a 80 %, de esta cantidad 20 % se excreta inalterado, en algunos pacientes puede tener la orina color pardo rojizo por la presencia de pigmentos no identificados derivados del compuesto. De 6 a 15 % se elimina por las heces, encontrándose metabolitos inactivos. También se excreta por la leche materna. El hígado es el órgano principal donde se metaboliza, sus dos metabolitos principales poseen actividad contra trichomonas.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Los más comunes son cefaleas, náuseas, xerostomía y sabor metálico. A veces surgen vómitos, diarreas y molestias abdominales. Durante la terapéutica pueden observarse lengua saburral, glositis, estomatitis e intensificación repentina de moniliasis.

Entre los efectos neurotóxicos que obligan a interrumpir el consumo de metronidazol están mareos, vértigos, parestesia en las extremidades y, en infrecuentes ocasiones, encefalopatía, convulsiones, incordinación y ataxia como efectos neurotóxicos. Ha de utilizarse con cautela en personas con enfermedad activa de SNC.

También se ha señalado urticaria, hiperemia facial, prurito, disuria, cistitis y una sensación de presión pélvica.

El metronidazol posee un efecto similar al disulfiram. Algunos enfermos muestran molestias abdominales, vómito, hiperemia facial o cefalea si consumen bebidas alcohólicas durante la administración del fármaco, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Se debe disminuir la dosis en sujetos con hepatopatía obstructiva grave, cirrosis alcohólica o disfunción renal profunda. No se recomienda su consumo en el primer trimestre del embarazo y durante la lactancia. En este último caso de ser necesario el tratamiento con metronidazol, la leche materna debe ser extraída y después desechada reanudando la lactancia luego de 24 a 48 h después de completar el tratamiento.

Nifurtimox

Es tripanocida contra las formas tripamastigote y amastigote de *Trypanosoma cruzi*. La acción tripanocida depende de su capacidad de mostrar reducción parcial del anión radical nitro, seguida de autooxidación hasta generar el nitrofurano primario y formar un anión radical superóxido y otras especies de oxígeno reactivas como el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Se ha dicho que la tripanotioma reductasa intervienen en la reducción del nifurtimox. La reacción de los radicales libres con las macromoléculas celulares culmina en daño celular que incluye peroxidación de lípidos y daño de membrana, inactivación de enzima, lesión del ADN y mutagénesis. El nifurtimox también puede dañar tejidos de mamíferos por la formación de radicales y ciclos redox.

Farmacocinética. Por v.o. se absorbe adecuadamente y por la orina se excreta menos de 0,5 % de la dosis. El t½ es de unas 3 h, quizás por un efecto de *primer paso* presistémico. No se sabe si los metabolitos poseen actividad tripanocida.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Los efectos adversos de origen medicamentoso son frecuentes y varían desde reacciones de hipersensibilidad como dermatitis, fiebre, ictericia, infiltrados pulmonares y anafilaxia, hasta complicaciones que dependen de la dosis y de la edad, localizables más bien en vías gastrointestinales y sistema periférico y central. Son frecuentes náuseas y vómitos, y también mialgias y debilidad. Neuropatía periférica y síntomas gastrointestinales son particularmente comunes después del tratamiento duradero, esta última complicación puede ocasionar pérdida ponderal e impedir el uso ulterior del compuesto. Son menos frecuentes cefalea, perturbaciones psiquiátricas, parestesias, polineuritis y excitabilidad del SNC.

Se han señalado casos de leucopenia y disminución en el número de espermatozoides. El compuesto puede suprimir las reacciones inmunitarias mediadas por células, *in vitro* e *in vivo*.

Los niños al parecer toleran el nifurtimox mejor que los adultos. Ante la gravedad de la enfermedad de Chagas y el hecho de no contar con fármacos mejores, son pocas las contraindicaciones absolutas para utilizar nifurtimox. Aunque no se ha observado efectos embriotóxicos, no se recomienda su administración durante el embarazo.

Pentamidina

Dentro de la familia diamina, la pentamidina posee la mayor eficacia clínica por su estabilidad relativa, menor toxicidad y facilidad de administración.

Se desconoce el mecanismo de acción de las diaminas. Probablemente utilizan un transportador que es selectivo para adenina y adenosina, purinas que deben ser *importadas* para asegurar la supervivencia del parásito. Las diaminas se unen a ADN en secuencias compuestas de cuatro pares de bases A-T consecutivas (como mínimo). La pentamidina estimula la linealización del ADN del cinetoplasto del tripanosoma, lo cual es congruente con su acción como inhibidor de la topoisomerasa de tipo II. Puede interferir con la incorporación de nucleótidos y de ácidos nucleicos del ARN y ADN al impedir la fosforilación oxidativa, lo que ocasiona la inhibición de la biosíntesis de ARN, ADN, fosfolípidos y proteínas; también puede interferir con la transformación de folato.

Farmacocinética. Se absorbe bastante bien en los sitios parenterales de administración. Su excreción por los riñones explica solamente el 2 %. El t ½ terminal es de unos 12 días, y en casi todos los pacientes se detecto todavía pentamidina después de 6-8 semanas de suspender el tratamiento. La acumulación extensa del medicamento en tejidos y su excreción lenta durante administración repetida tal vez explique sus propiedades terapéuticas y su eficacia profiláctica en la tripanosomiasis africana y en la neumocistosis. No atraviesa la barrera hematoencefálica y por eso no alcanza a prevenir el daño del sistema nervioso.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Después de la inyección i.v. pueden surgir falta de aire, taquicardia, mareos o síncope, cefaleas y vómito. Quizás estas reacciones dependan de la disminución repentina de la presión arterial que ocurre después de la administración i.v. demasiado rápida del producto y tal vez sea causada en parte por la liberación de histamina, durante la administración se debe tener al paciente en reposo. Tolerado adecuadamente por inyección i.m., esta vía se acompaña de abscesos estériles.

Después de aplicar este fármaco se ha corroborado la aparición de pancreatitis e hipoglucemia y, como aspecto paradójico, hiperglucemia y diabetes insulinodependiente.

La hipoglucemia puede amenazar la vida o incluso ser mortal si no se diagnostica y se presenta por los aumentos repentinos de insulina sérica debido a la lisis de las células ß pancreáticas, puede aparecer luego de suspender el tratamiento.

Otros efectos adversos. Incluyen erupciones cutáneas, tromboflebitis, trombocitopenia, anemia, neutropenia, aumento de las enzimas hepáticas y nefrotoxicidad.

En 24 % de los sujetos que reciben el compuesto, se advierte disminución de la función renal pero suele ser reversible. Este fenómeno tóxico tal vez dependa del bloqueo potente de la dihidrofolato reductasa de los riñones por acción del medicamento.

La relación riesgo/beneficio debe evaluarse en presencia de anemia, antecedentes de trastornos hemorrágicos, enfermedad cardíaca, diabetes mellitus, hipoglucemia, disfunción hepática, hipotensión y disfunción renal.

Quinacrina

Se ha aprobado en el tratamiento de la giardiosis, se logran cifras de curación de 90 % como mínimo. Se absorbe bien y rápido por el TGI. La distribución es amplia, se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina. Se puede presentar cefalea, mareos, vómitos, discracias sanguíneas, urticaria y dermatitis exfoliativa.

Estibogluconato de sodio

Al parecer este fármaco interfiere en la bioenergética de los amastigotes de *Leishmania*. Inhibe la glucolisis y oxidaciones ß de ácidos grasos, procesos localizados más bien en organelos no comunes denominados glucosomas, y ello se acompaña de una disminución neta en la generación de ATP y GTP.

Farmacocinética. Gran parte de una sola dosis se excreta por la orina en término de 24 h. Su comportamiento farmacocinético es semejante por vía i.v. e i.m. Se elimina en 2 fases; la primera posee un $t_{½}$ breve de 2 h aproximadamente, y la segunda es mucho más duradera, $t_{½}$ terminal de 33 a 76 h. La fase de eliminación terminal puede reflejar conversión del antimonial pentavalente en la forma trivalente y también puede explicar la acumulación y liberación lenta del fármaco durante la administración de múltiples dosis.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Se tolera de manera adecuada. Se refieren dolor en el sitio de inyección de aplicación i.m., síntomas gastrointestinales, mialgias tardías y rigidez articular. Los cambios en los trazos electrocardiográficos e incremento de las transaminasas hepáticas son reversibles una vez que se interrumpe la terapéutica. En frecuentes ocasiones, ha habido casos de choque y muerte repentina.

La tolerancia es mejor en los niños que en los adultos. Si hay daño de la función renal es mal tolerado y con mayor riesgo de toxicidad. En personas mayores de 60 años se debe hacer un ECG antes de iniciar el tratamiento.

Los antimoniales están contraindicados en los pacientes con alergia severa al antimonio, en las embarazadas, en pacientes con tuberculosis, neumonía y en niños menores de 18 meses.

Suramina

Es un tripanocida de acción relativamente lenta, más de 6 h *in vitro*, y su inicio lento de acción tal vez se deba a la lentitud de la captación endocítica de un complejo de suramina y proteína por el parásito. La suramina inhibe muchas enzimas de los parásitos que intervienen en su metabolismo energético, guarda correlación con la actividad contra tripanosomas que poseen varios derivados de la suramina. No se ha identificado el mecanismo primario de acción de él.

Farmacocinética. La suramina se aplica por vía i.v. para evitar la inflamación local y necrosis que acompaña a las inyecciones s.c. o i.m. Después de administrada, muestra farmacocinética compleja; la concentración en el plasma disminuyen con bastante rapidez en un plazo de 1 h para seguir con mayor lentitud en término de días, con $t_{½}$ de unas 48 h para llegar, a otra fase más lenta con $t_{½}$ terminal de unos 50 días. Se une en más de 90 % a proteínas plasmáticas. El fármaco no es metabolizado, por vía renal se elimina 80 %. Es un gran anión polar, por lo que no penetra fácilmente en las células y las concentraciones hísticas siempre son menores que las del plasma, poca suramina penetra en el LCR. La persistencia de la suramina en la circulación fundamenta por que dicho fármaco es útil en la profilaxis de la tripanosomiasis.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La reacción inmediata más importante, de baja frecuencia, incluye náuseas, vómitos, choque e inconsciencia. Otras reacciones inmediatas frecuentes son malestar general, náuseas y fatiga. Son comunes manifestaciones como fiebre, erupciones eritematosas de la piel y complicaciones neurológicas como cefalea, parestesias y neuropatía periférica; casi siempre desaparecen de manera espontánea a pesar de continuar el tratamiento. Puede tener el paciente sabor metálico. Las reacciones alérgicas son frecuentes.

Otras reacciones menos habituales. Comprenden diarreas, estomatitis, escalofríos, dolor abdominal y edema.

En sujetos con SIDA se describen anormalidades reversibles como leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, proteinuria e incremento de la cifra de creatinina, transaminasas y bilirrubina plasmática. En estos pacientes también se ha hallado insuficiencia suprarrenal y queratopatía del vórtice.

Se recomienda vigilancia minuciosa; antes de aplicar la suramina hay que practicar un examen físico y ocular completo, realizar análisis de orina y hematológico. Antes de administrar examinar la orina si se encuentra proteinuria o cilindros se suspende el tratamiento. La albuminuria moderada es común en la fase aguda, si es persistente y notable modificar el plan terapéutico. Si surgen cilindros en la orina se interrumpe el tratamiento. La aparición de hiperestesia palmarplantar puede presagiar neuritis periférica. Algunos efectos secundarios ocurren varias semanas después de concluir el tratamiento, de modo que conviene seguir vigilando al paciente aun después de terminado.

La suramina es una droga muy tóxica y está contraindicada en pacientes con enfermedades hepáticas y renales, ancianos, niños y embarazadas.

Antibióticos contra protozoarios

Son diversos los antibióticos que se han utilizado en el tratamiento de la amebiasis, entre ellos las tetraciclinas y los macrólidos tipo eritromicina. Sin embargo, el papel que desempeñan no es real como amebicidas directos, sino para cortar el supuesto ciclo simbiótico existente entre cepas patógenas de *Entamoeba histolytica* y ciertas bacterias intestinales. El beneficio de agregar este tipo de antibiótico al tratamiento antiamebiano no está bien demostrado.

El único antibiótico que realmente es amebicida es un aminoglucosido, la paromomicina, con excelente actividad *in vitro* e i*n vivo* contra ENTAMOEBA HISTOLYTICA, así como contra microorganismos comensales y patógenos del tubo digestivo. Es el amebicida de elección en la amebiasis intestinal de las embarazadas.

Interacciones. La atovacuona quizás compita con otros fármacos en su unión a proteínas plasmáticas.

La rifampicina que es un inductor potente del metabolismo, parece disminuir los valores plasmáticos de la atovacuona.

Cuando se administra nifurtimox, es importante no consumir bebidas alcohólicas, ya que puede aumentar la incidencia de efectos adversos.

La administración simultánea de pentamidina con medicamentos nefrotóxicos puede aumentar el potencial de nefrotoxicidad, lo cual requiere pruebas de función renal, reducciones de la dosificación o ajustes de los intervalos de esta.

Consumir alcohol durante la administración de tinidazol aumenta el riesgo de reacción tipo disulfiram por que se inhibe la aldehído-deshidrogenasa.

El metronidazol tiene interacciones con varios compuestos:

1. Al consumir alcohol se presenta la reacción tipo disulfiram por inhibición de la aldehído-deshidrogenasa.
2. Con la administración conjunta de anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia. Administrar con precaución la azatioprina por el riesgo de neutropenia reversible.
3. Los barbitúricos inducen el metabolismo del metronidazol, reduciendo su acción.
4. Administrar con precausión los bloqueantes neuromusculares por la prolongación del bloqueo neuromuscular.
5. La cimetidina reduce el metabolismo del metronidazol aumentando las posibilidades de intoxicación.
6. La ceftacidima, clindamicina y esperamicina tienen efecto sinérgico con el metronidazol para *Bacteroides* y *Clostridium*.
7. Evitar la administración conjunta con disulfiram por el riesgo de psicosis aguda y confusión.
8. Aumenta el riesgo de neutropenia al administrar fluorouracilo por efecto aditivo (Cuadro 27.1).

Cuadro 27.1. Precauciones para administrar fármacos antiprotozoarios

La atovacuna aumenta su absorción v.o. en presencia de alimentos grasos
Si se administra eflornitina por tiempo prolongado se debe controlar el posible daño auditivo
Al administrar emetina o dehidroemetina se debe garantizar la realización del electrocardiograma y los efectos adversos en el sistema nervioso periférico
Administrar adecuadamente las dosis terapéuticas del yodoquinol, cuando sea absolutamente necesario, para evitar efectos adversos importantes
El melarsoprol se debe administrar únicamente a pacientes bajo supervisión hospitalaria
Los efectos neurotóxicos del metronidazol pueden obligar a interrumpir su consumo
Al administrar el nifurtimox por tiempo prolongado se puede presentar neuropatía periférica y síntomas gastrointestinales que impiden el uso ulterior del compuesto
La pentamidina administrada por v.p. de forma rápida causa intensos efectos adversos. Se debe controlar sistemáticamente los niveles de glucemia y la función renal
Se deben tener los resultados del ECG para realizar el tratamiento con estiogluconato de sodio, sobre todo en ancianos
Se recomienda vigilancia minuciosa de la orina cuando se indica la suramina, si se encuentra proteinuria o cilindros, se suspende el tratamiento

Drogas antihelmínticas

Cestodes

Denominadas lombrices planas situadas en el aparato intestinal de los vertebrados simétricos. Los adultos poseen cabeza o escólex, cuello o región germinal y cuerpo segmentado (estróbila). El cuello de lugar a una secuencia lineal de órganos reproductivos masculinos y femeninos (segmentos o proglótidos) que maduran y se mueven hacia la parte distal. Puede aparecer hasta 100 000 huevecillos por proglótido (en la taenia). Carecen de apararato digestivo en cualquier etapa. La absorción de nutrientes se hace por medio de una membrana superficial (tegumento). Son hemafroditas, un proglótide puede copular consigo mismo o con otros en su estróbila o cruzarse en el exterior con proglótides de otras lombrices. Los proglótides terminales pueden desprenderse (apólisis) o degenerar. En grupos con ciclos acuáticos los huevos se descargan continuamente (*Diphillobotrium*). Todos los ciclos son indirectos, requieren desarrollo en 1 o más hospederos intermediarios, excepto en *Hymenolepsis nana*, que puede tener un ciclo directo en algunas ocasiones e indirecto en otras, todo depende de si está presente el artrópodo que funciona como hospedero intermediario (Tabla 27.8).

Teniosis por *Taenia solium* y *Taenia saginata*

La *Taenia solium* y la *Taenia saginata* viven en el intestino delgado, principalmente yeyuno, adheridas por el escólex. Presentan distribución geográfica amplia, principalmente la segunda. En la mayoría de los pacientes la infección es causada por una sola tenia, por lo cual se han llamado solitarias. La patología que causa la tenia en estado adulto es muy escasa. Las costumbres humanas que hacen posible la adquisición de estas tenias por ingestión de carne de cerdo o de ganado vacuno, son variables de acuerdo con la localización geográfica, cultura, religión, entre otros factores. En el tratamiento de la teniosis, el prazicuantel es la droga de elección. La utilidad de la niclosamida está limitada a los lugares donde exista y no se obtenga prazicuantel. El uso de los benzimidazoles no siempre ha dado resultados positivos.

Cisticercosis

Esta enfermedad es causada por la larva de *Taenia solium*. Afecta principalmente a los cerdos y al hombre, en el cual el compromiso del SNC es de mayor gravedad. La cisticercosis y la malaria son las 2 parasitosis humanas más comunes del SNC. Es propia de países pobres, como todas las infecciones

Tabla 27.8. Fármacos antihelmínticos utilizados en infecciones causadas por cestodes

Fármaco	Dosis	Comentarios
Teniosis por *Taenia solium* y *Taenia saginata*		
Niclosamida	Adultos: 2 g (4 tabletas) Niños >34 kg: 1,5 g (3 tabletas) Niños 11-34 kg: 1 g (2 tabletas) Dosis única para la mayor parte de las tenias	Las tabletas deben ser masticadas antes de tragarse para obtener efectos terapéuticos completos e ingerir con pocos líquidos
Prazicuantel	5 a 10 mg/kg, dosis única 25 mg/kg para *Hymenolepsis nana*	Se obtiene 100 % de curación para *Taenia saguinata* y *Taenia solium*
Equinococosis		
Mebendazol	40-50 mg/kg/día en 3 dosis por 3-12 meses	Tratamiento para quistes equinococales no factibles tratar quirúrgicamente
Albendazol	100 mg/kg/día por 3 meses o 400 mg 2 veces/día, hasta 8 períodos de 28 días c/uno, separados por intervalos de descanso sin fármaco, de 14 a 28 días	Administrar con alimentos
Cisticercosis		
Prazicuantel	50 mg/kg/día c/8 h por 15 días	
Albendazol	15 mg/kg/días c/12 h por 15 días	
Difilobotriosis		
Prazicuantel	10 mg/kg dosis única	

producidas por contaminación fecal. El mecanismo más frecuente para adquirir la cisticercosis es cuando la persona ingiere los huevos procedentes de otro individuo parasitado. El hombre es la única fuente de infección por ser el único hospedero definitivo de T*aenia solium*. Los antihelmintos útiles para el tratamiento de la cisticercosis es el prazicuantel y el albendazol.

Equinococosis

En el hombre esta enfermedad produce una morblidad y mortalidad importante en regiones de crianza de ganado en todas las partes del mundo. El agente causal de la enfermedad quística *hidática* y *alveolar* en el hombre son las formas larvarias intermedias de las tenias de *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, respectivamente. Los huéspedes definitivos son perros y otros caninos, que eliminan los huevecillos contaminando el ambiente local. En la equinococosis los quistes calcificados, asintomáticos y estables no requieren tratamiento específico, los quistes en expansión sintomáticos o infectados se eliminan mejor con cirugía total. Cuando no es factible resecar quistes equinococales sintomáticos se recomienda, para curación o paliación, el tratamiento farmacológico bucal en antihelmínticos ya sea mebendazol o albendazol por tiempo prolongado.

Difilobotriosis

El agente principal más conocido es *Diphyllobothium latum*. Se localiza en el intestino delgado, donde se fija por las botrias. Las lesiones que causa son leves de tipo mecánico. Otro mecanismo de patogenicidad es de tipo exfoliativo, al utilizar parte de la vitamina B12 del hospedero, lo cual puede causar anemia megaloblastica, también disminuye la concentración de riboflavina en los pacientes. El *Diphyllobothium latum* predomina en el hemisferio norte, asociado a áreas geográficas con abundantes lagos. El hospedero definitivo en condiciones naturales es el animal conocido como lobo de mar, el hombre es un hospedero accidental y adquiere la infección por la costumbre de comer pescados crudos o mal cocidos. El tratamiento se realiza con prazicuantel.

Nematodos

Tienen aspecto vermiforme, alargado y cilíndrico. Varían en el tamaño, los hay grandes como

ascaris y pequeños como *Strongyloides* y *Trichinella*, también varían en grosor. Presentan distintos orificios naturales como son: boca, en la extremidad anterior, poro excretor próximo a la extremidad anterior situado ventralmente y ano. Poseen órganos genitales masculinos y femeninos bien diferenciados. La localización más frecuente es en la luz intestinal (*Ascaris* y *Trichuris*), otros en mucosa o submucosa (*Strongyloides y trichinella*), en los músculos (larvas de *Trichinella*), en el tejido celular subcutáneo (*Loa loa*, *Onchocerca* y *dracunculus*), y en los vasos linfáticos o sanguíneos (*Wuchereria*).

En cuanto a la reproducción pueden ser ovíparos (ponen huevos) como *Trichuris* y *Ascaris*, vivíparos (ponen larvas) como *Trichinella* y ovovivíparos como *Capillaria philippinensis*. El oxiuro pone huevos embrionados, El strongyloides pone huevos embrionados que de inmediato estallan en el intestino, dejando en libertad la larva, *Ancylostoma* y *Necator* ponen huevos con 4 o 6 metámeras que rápidamente evolucionan en el medio exterior hacia la formación del embrión.

La mayoría de los nematodos tienen desarrollo directo en un solo hospedero, una excepción son las filarias (Tablas 27.9, 27.10 y 27.11).

Tabla 27.9. Fármacos antihelmínticos utilizados en infecciones causadas por nemátodos que se pueden adquirir por vía oral

Fármaco	Dosis	Comentarios
Capilariosis intestinal		
Mebendazol	400 mg por 20 días	
Dracunculosis		
Tiabendazol	25-37,5 mg/kg 2 veces/día por 3 días	Solo reduce marginalmente la duración de salida del gusano y el dolor concurrente
Metronidazol	25 mg/kg/día c/8 h por 10 días	Fármaco de elección
Oxiurosis		
Mebendazol	11 mg/kg dosis única, máximo 1 g	Se tratan personas afectadas y familiares cercanos
Pamoato de pirantel	11 mg/kg/día, dosis única, con otra dosis 2 semanas después, máximo 1 g Dosis única 1 g	Pueden requerirse varios tratamientos (c/3-4 meses) si continua la exposición, por ej. institucional. Se obtiene 96 % de curaciones
Albendazol	400 mg, repetir en 2 semanas	
Tricocefalosis		
Mebendazol	500 mg dosis única o 100 mg 2 veces/día por 3 días	Produce curación en 14 % de los casos y reducción de los huevos en 82 %
Albendazol	400 mg dosis única	Produce 10 % de curación y 73 % de reducción de huevos
Pamoato de oxantel	10 mg/kg 2 veces al día por 3 días, en infecciones leves solo 10 mg/kg dosis única	Se comercializa en algunos países
Triquinosis		
Mebendazol	200-400 mg 3v/día por 3 días, seguido de 400 a 500 mg 3 v/día por 10 días	Cuando los parásitos adultos se encuentran en el intestino (primera y segunda semanas de la infección)
Ascariosis		
Mebendazol	Idem o 500 mg dosis única	Fármaco de elección
Pamoato de pirantel	11 mg/kg dosis única, máxima de 1 g	Fármaco de elección. Produce curaciones casi en 100 % de los casos.
Piperazina	50-75 mg/kg por 5 días o 75 mg/kg/día dosis única	Alternativa. Antihelmíntico más antiguo, efectivo, bien tolerado a dosis terapéuticas y de bajo costo
Albendazol	400 mg dosis única	
Flubendazol	300 mg/día por 2 días o 500 mg dosis única	
Ivermetina	200 µg/kg dosis única	

Tabla 27.10. Fármacos utilizados en infecciones causadas por nemátodos que se pueden adquirir a través de la piel

Fármaco	Dosis	Comentario
Estrongiloidosis		
Tiabendazol	25 mg/kg/día c/12 h por 3 días, en casos graves 50 mg/kg/día por 10 días c/6 u 8 h	El porcentaje de curación es de 90 a 100 %
Albendazol	400 mg/día por 3 a 6 días	Efectividad de 86 %
Ivermetina	50 a 200 g/kg dosis única repetida el segundo día	Se puede lograr curar 100 % de los casos
Síndrome de *Larva migrans* cutánea		
Albendazol	400 mg/día por 3-5 días	Curan todos los casos
Tiabendazol	25 mg/kg/día c/8 h por 5-10 días, por vía tópica debe aplicarse varias veces al día	Tomar después de las comidas. Puede usarse tanto por v.o. como local
Uncinariosis por *Ancylostoma duodenal* y *Necator americano*		
Mebendazol	100 mg v.o. c/12 h por 3 días	No administrar a embarazadas
Albendazol	400 mg dosis única	Albendazol es más efectivo que mebendazol en uncinariosis

Tabla 27.11. Fármacos antihelmínticos utilizados en infecciones causadas por nemátodos transmitidos al hombre a través de insectos

Fármaco	Dosis	Comentario
Filariosis linfática		
Dietilcarbamazina	6 mg/kg/día en dosis única o por 12 días	Para el control en comunidades se administra la dosis única c/6 meses o c/ año
Ivermetina	20-400 g/kg/días Para fines de control se puede administrar c/6 meses o c/ año	*Fármaco de elección*. Tiene buen efecto microfilaricida en *W. bancrofti* y menos en *Brugia malayi*
Loaosis		
Dietilcarbamazina	6-10 mg/kg/día por 2 o 3 semanas	Se requieren varios cursos de tratamiento
Oncocercosis		
Ivermetina	150 g/kg c/6 o 12 meses, realizar un nuevo tratamiento a lo largo de varios años	*Fármaco de elección*. No administrar a embarazadas o a mujeres que lactan
Suramina	1 g i.v. disuelto en10 mL de solución salina, cada semana durante 5 semanas. Dosis de prueba al inicio de 100 y 200 mg	Elimina los gusanos adultos
Dietilcarbamazina	2 mg/kg c/8 h	Si hay compromiso ocular debe tenerse mayor cuidado e iniciar el tratamiento con dosis bajas

Filariosis linfática

Los agentes causales de esta entidad son *Wuchereria bancrofti*, principalmente en el cinturón tropical de África y Asia y menos común en América; *Brugia malayi* en Asia y el Pacífico y *Brugia timori* en Indonesia. Los parásitos adultos se localizan en el sistema linfático, en donde producen las microfilarias. Estas pasan a la circulación con una periodicidad nocturna, lo cual coincide con el hábito de algunos vectores de picar durante la noche. Los vectores principales pertenecen a ciertos mosquitos de los géneros *Culex*, *Aedes* y *Anófeles*. Estas filariosis son parasitosis crónicas de evolución muy lenta, con patología muy similar entre sí, en la cual pueden distinguirse 3 etapas. La etapa aguda se caracteriza por lesiones en los tejidos donde están localizados los parásitos adultos. La segunda etapa o crónica presenta adenopatías con mayor reacción inflamatoria y por las repetidas linfangitis se origina hipertrofia del endotelio con tendencia a la obliteración. La etapa final o elefantiásica, ocurre en pocos casos, la localización más frecuente es en extremidades y genitales.

El tratamiento puede realizarse con ivermetina o con dietilcarbamazina. Se prefiere la ivermetina por su mayor eficacia, más fácil administración y menos reacciones secundarias. Antes de usar estos fármacos, se debe desensibilizar al paciente, por el peligro de una reacción alérgica al destruirse los parásitos; se recomienda administrar antes y durante el tratamiento esteroides.

Oncocercosis

El agente etiológico es *Onchocerca volvulus*. Los parásitos adultos dan origen a las microfilarias, las cuales se movilizan por la dermis sin periodicidad especial; pueden invadir también los ojos y ocasionalmente la sangre, ganglios linfáticos o vísceras. De la piel son tomados por la hembra del género *Simulium*, artrópodo hematófago que para alimentarse lesionan la piel y forman una pequeña laguna de sangre, que se observa como un punto rojizo. Esta filariosis es la primera causa de ceguera en el continente africano. Los parásitos adultos causan nódulos subcutáneos llamados oncocercomas. La localización de las nodulaciones varía en las distintas zonas endémicas; en América predomina en la cabeza y en el tronco, mientras que en África se manifiestan la región pélvica, muslos y brazos, aunque se encuentran en cualquier parte de la piel.

El medicamento de elección es la ivermetina, también pueden utilizarse la dietilcarbamazepina y la suramina. La amocarcina es un nuevo filaricida que se encuentra en experimentación. Además los nódulos deben ser extirpados quirúrgicamente, con el objetivo de eliminar los parásitos adultos y disminuir la producción de microfilarias.

Mansonelosis

En Amárica esta filariosis es producida por *Mansonella ozzardi*, parásito restringido al continente, con predominio en zonas boscosas cálidas. Se han encontrado prevalencias elevadas en algunas regiones de Venezuela, Colombia, Perú, México, Panamá e islas del Caribe, pero se conocen casos en casi la totalidad de los países latinoamericanos. La frecuencia de la parasitosis aumenta con la edad y predomina en grupos de población indígena y negra. En África la mansonelosis es producida por *Mansonella perstans* y *Mansonella streptocerca*, morfológicamente similares a *Mansonella ozzardi*. La transmisión se hace a través de insectos hematófagos de los géneros *Culicoides* y *Simulium*, entre los últimos *S. amazonicum* y *S. sanguineum*. Muchos autores consideran que estos parásitos no son patógenos, aunque existen algunos síntomas que caracterizan el cuadro clínico. En el tratamiento de *Mansonella ozzardi* se ha utilizado la dietilcarbamazepina sin éxito, recientemente se ha ensayado el uso del levamisol y parece que la ivermectina puede ser eficaz.

Loaosis

Esta filariosis producida por Loa loa es propia del continente africano. Son transmitidas por tábanos del género *Chrysops* y tienen periodicidad diurna. Los gusanos adultos viven en el tejido celular subcutáneo en el cual se desplazan. Cuando los parásitos adultos se deslizan por la conjuntiva, pueden observarse macroscópicamente y causan sintomatología conjuntival, al actuar como un cuerpo extraño. El tratamiento se basa en la extirpación quirúrgica de estos y en el uso de drogas, principalmente dietilcarbamazepina.

Dracunculosis

Se causa por *Dracunculus medinensis*, parásito propio de algunas regiones de África y Asia, pero se han descrito pocos casos en Sur américa. No es una filaria, aunque generalmente se relaciona con estos parásitos, por tener un origen filogenético común. Los parásitos viven libres en los tejidos y se desplazan por el tejido conectivo y subcutáneo, lo cual le permite a la hembra grávida situarse cerca de la piel, para eliminar las larvas al exterior. Esto ocurre cuando hay contacto de la lesión con el agua. El ciclo de vida se desarrolla en este medio cuando estas larvas son ingeridas por crustáceos del género *Cyclops* en los cuales evolucionan y llegan a ser infectantes por v.o., cuando estos hospederos intermediarios son ingeridos por el hombre o los animales. Los síntomas consisten en ulceración cutánea, con mayor frecuencia en extremidades inferiores, se pueden infectar secundariamente y dar lugar a necrosis local y en ocasiones septicemia. El tratamiento consiste en extirpación del parásito por métodos quirúrgicos o traccionándolo progresivamente por medio de un palillo en el cual se enrolla el gusano. El metronidazol, tiabendazol, niridazol y dietilcarbamazepina son antihelmínticos efectivos para el tratamiento farmacológico.

Triquinosis

Causada por *Trichinella spiralis*, que pueden alojarse tanto en su forma adulta como larvaria prácticamente en cualquier animal, considerados como hospederos

definitivos e intermediarios al mismo tiempo. Así por ejemplo el hombre adquiere la larva enquistada viable cuando come carne de cerdo mal cocinada. La larva se disemina por vía sanguínea a cualquier parte del organismo y se enquista en los músculos estriados. La mayor parte de los casos son asintomáticos o con sintomatología leve.

La enfermedad predomina en países no tropicales de Europa y Asia. Los países donde se presenta con más frecuencia esta enfermedad en el continente americano es Argentina, Chile, Uruguay y México. La única droga antihelmíntica que ataca las larvas en los tejidos es el tiabendazol. El mebendazol, albendazol y flubendazol, también se han utilizado con algún éxito.

Capilariosis intestinal

Producida por *Capillaria philippinensis* que invade la mucosa del intestino delgado. La infección humana tiene lugar por comer pescado infectado crudo o mal cocido. El tratamiento se hace con mebendazol o albendazol durante 20 días, además del tratamiento de la diarrea.

Angiostrongilosis

Es la infección producida por dos especies del género angiostrongylus, *Angiostrongylus costarricensis* y *Angiostrongylus* cantonensis, que producen enfermedades diferentes, la angiostrongilosis intestinal y la meningoencefalitis eosinofílica, respectivamente. Ambos son parásitos naturales de ratas y de otros roedores salvajes. Tienen hospederos intermediarios como babosas, caracoles y otros moluscos, los cuales infectan al hombre al ser ingeridos o al contaminar los alimentos y el agua. La angiostrongilosis intestinal se ha diagnosticado en casi todos los países americanos y recientemente se encontró el primer caso en África, es más común en niños preescolares de zonas rurales o suburbanas. La angiostrongilosis cantonensis se encuentra en forma endémica en varios países del lejano oriente como Tailandia, Filipinas e Indonesia. Se conocen casos en Hawai, Cuba, EE.UU. y Puerto Rico. Las infecciones sintomáticas para *Angiostrongylus cantonensis* se resuelven en una semana, el tratamiento de *Angiostrongylus costarricensis* es quirúrgico. En el tratamiento se han empleado los benzimidazoles, pero no se ha demostrado que la quimioterapia antihelmíntica específica tenga algún beneficio.

Ascariosis

Esta parasitosis es la más frecuente y cosmopolita de todas las helmintiosis humanas. El agente causal, *Ascaris lumbricoides* o lombriz intestinal es el nematodo intestinal de mayor tamaño, cuando se "apelotonan" puede ocurrir la oclusión intestinal en niños.

Los efectos patológicos producidos por ascaris en el organismo humano se presentan en varios sitios de acuerdo con la localización de las diversas formas evolutivas. Las larvas al pasar por los pulmones producen ruptura de los capilares y de la pared alveolar. Los parásitos adultos en el intestino delgado causan irritación de la mucosa y pueden producir obstrucción intestinal. La patología de mayor gravedad se presenta por las migraciones de ascaris adultos a diferentes sitios del organismo (erratismo). Las más frecuentes suceden hacia las vías biliares, le sigue en frecuencia la ascariosis peritoneal.

La transmisión no es directa de las materias fecales a la boca, sino que requiere la incubación de los huevos en la tierra y la formación de larvas en ellos para llegar a ser infectantes por v.o.

Todos los casos de ascaris intestinal deben tratarse, aun los leves, pues aunque son asintomáticos, pueden dar origen a complicaciones graves por migración. En zonas endémicas es recomendable repetir el tratamiento después de 1 a 2 meses, para eliminar los parásitos que estaban en etapa de migración durante el primer tratamiento. Esta parasitosis es fácil de tratar pues los parásitos son sensibles a la mayoría de los antihelmínticos, de los cuales los más utilizados son pamoato de pirantel y benzimidazoles, la piperacina es una alternativa para el tratamiento.

Tricocefalosis

Esta parasitosis presenta una amplia distribución geográfica, aunque predomina en las zonas cálidas y húmedas de los países tropicales. El agente causal es *Trichuris trichiura* o tricocéfalo, se localiza en el colon, en donde causa patología de intensidad variable. La principal patología producida por estos parásitos proviene de la lesión mecánica, al introducirse parte de su porción anterior (lanceta) en la mucosa del intestino grueso del hospedero.

La gravedad de la patología es proporcional al número de parásitos. En casos graves existe una verdadera colitis y cuando hay intensa invasión del recto, asociada a desnutrición, puede presentarse el prolapso de la mucosa rectal. Es una helmintiosis adquirida por v.o., de forma similar a la ascariosis. Existe un predominio de las formas leves y las infecciones intensas son más frecuentes en niños que en adultos. Las infecciones leves sin manifestaciones clínicas no

requieren estrictamente tratamiento. Las infecciones moderadas y severas deben tratarse siempre. Las drogas recomendadas son los benzimidazoles y el pamoato de oxantel.

Oxiurosis

Es una helmintiosis más frecuente en niños que en adultos, de muy amplia distribución en el mundo, causada por *Oxyuris vermicularis* o Enterobius vermicularis. Se presenta en todos los climas y niveles sociales y económicos.

El ciclo de vida de estos parásitos tiene características muy especiales, debido a que la hembra sale por el ano del paciente a depositar los huevos en la región perianal. Esos huevos son infectantes casi de inmediato, sin necesidad de caer a la tierra. Los huevos en la piel, en la ropa o en polvo, pueden permanecer varias semanas, siempre que haya humedad, pues la desecación los mata rápidamente. El método más frecuente de infección es por las manos. Durante el rascado se acumulan debajo de las uñas y permanecen para reinfectar al mismo hospedero o pasar a otros. El polvo de las habitaciones se ha incriminado como posible fuente de infección, aun por inhalación y posterior deglución. No existen lesiones anatomopatológicas características producidas por este parásito. Se ha comprobado la transmisión a través de inodoros, los que se contaminan cuando se sienta una persona infectada.

Se deben tratar todas las personas expuestas. Las drogas que se utilizan en la actualidad son: pamoato de pirantel, benzimidazoles y piperazina.

Estrongiloidosis

Esta parasitosis, con ascariosis, tricocefalosis y ancilostomosis, constituye el grupo de nematodosis intestinales transmitidas por tierra, de gran importancia en las zonas tropicales. El agente etiológico *Strongyloides stercolaris* es un parásito muy pequeño que vive en el interior de la mucosa del intestino delgado, principalmente en duodeno y yeyuno. La infección se adquiere cuando las larvas filariformes de *Strongyloides* penetran por la piel. Se ha descrito la transmisión entre homosexuales, la posible infección a partir de perros y la diseminación en pacientes con SIDA, constituyendo una grave patología en este grupo de enfermos, fundamentalmente por la reinfección interna.

En esta parasitosis se diferencian varias etapas de invasión al organismo humano, entre las que se encuentran: la invasión cutánea, el paso por los pulmones, el establecimiento en el intestino y la invasión de otros órganos. La estrongiloidosis predomina en las zonas rurales de los países tropicales, aunque se encuentran casos en otras regiones del mundo. Las características del parásito de reproducirse dentro del intestino sin necesidad de reinfección externa, hace que las personas conserven los parásitos por muchos años. La capacidad de reproducción en la tierra, con formación de generaciones de gusanos de vida libre, que pueden mantener infectadas una zona determinada por mucho tiempo o de manera permanente, constituye una característica epidemiológica exclusiva de esta parasitosis.

Todo caso de estrongiloidosis debe ser tratado. El antihelmíntico más utilizado es el tiabendazol, un compuesto relacionado con esta droga, el cambendazol, utilizado para el tratamiento en animales, pudiera ser útil. El albendazol tiene efectividad moderada. La ivermetina también ha demostrado su eficacia.

Uncinariosis

También denominada ancilostomosis o anemia tropical, es una de las principales parasitosis intestinales. Los agentes etiológicos pertenecen a la familia *Ancylostomidae* que posee una cápsula bucal con órganos cortantes. Las 2 especies principales son *Ancylostoma duodenales* y *Necator americanus*. En países asiáticos tiene importancia *A. ceylanicum*, una parasitosis inicialmente rural y asociada a diferentes condiciones socioeconómicas.

La morfología de los parásitos adultos es similar entre sí, viven fijados en la mucosa del intestino delgado, principalmente en duodeno y yeyuno, ocasionalmente se sueltan para aparearse o cambiar de sitio. El promedio de vida de estos parásitos es largo, alrededor de 5 años.

Producen lesiones en 4 niveles diferentes. Inicialmente causan lesiones en la piel por la penetración de las larvas filariformes, cuando estas llegan a los pulmones producen pequeñas hemorragias por ruptura de los capilares y por reacción inflamatoria. La fijación de los parásitos adultos a la mucosa intestinal causa una lesión inflamatoria y mecánica. El principal daños que producen es la pérdida de sangre debido a la succión y hemorragia.

El tratamiento debe hacerse siempre que exista la infección, se utiliza el pamoato de pirantel y los benzimidazoles.

Toxocariosis

Se ha llamado también síndrome de larva migrans visceral y granulomatosis parasitaria. Se reconocen como principales agentes causales las larvas de ascaris intestinal de animales, principalmente de perro y gato, *Toxocara canis* y *Toxocara cati*. Los órganos más afectados en orden de frecuencia son: hígado, pulmones, cerebro, ojos y ganglios. La lesión ocular es muy importante tenerla en cuenta por el extraordinario parecido que posee con el tumor de cámara posterior (retinoblastoma), causa común de iatrogenias en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Esta enfermedad es casi exclusiva de niños menores de 10 años, aunque en ocasiones se presenta en adultos. Son frecuentes los antecedentes de pica, en especial la ingestión de tierra y el contacto con perros y gatos. La mayoría de los casos presentan antecedentes de deficiente saneamiento ambiental en las viviendas y mala higiene personal.

La mayoría de los pacientes no requiere tratamiento específico por ser una enfermedad de pronóstico benigno, que tiende a la curación espontánea. En casos severos puede utilizarse el tiabendazol, aunque existen estudios que han demostrado la eficacia del albendazol.

Síndrome de *larva migrans* cutánea

También denominada erupción reptante y erupción serpiginosa. Se considera que la causa más común de estas lesiones cutáneas es la invasión por larvas de *Ancylostoma braziliense*, una uncinaria de gatos y menos frecuente de perros, que habita como parásito adulto en el intestino delgado de estos animales. Las lesiones se presentan como canales ondulados, muy pruriginosos, que aumentan unos centímetros por día. Estos canales están entre la dermis y la epidermis, se inician como una pápula, algunas veces se observa una zona hemorrágica alrededor de los canales. Pueden verse lesiones en plantas y palmas y en cualquier parte que haya sido expuesta a la arena o tierra contaminada con larvas. Se observan estas lesiones fundamentalmente en las costas, donde la temperatura, humedad y suelo arenoso favorecen su diseminación. La droga de preferencia es el albendazol que ha desplazado el uso del tiabendazol.

Trematodos

Son vermes planos con forma variable, generalmente foliacea. Son hermafroditas, excepto *Shistosomas* (dioicos). La localización es variable, en los conductos biliares se encuentran *Fasciola hepática*, *Fasciola gigantica*, *Clonorchis sinensis* y *Opistorchis felineus*, en el intestino *Fasciolopsis buskii*, en los bronquios se localiza Parogonimus westermani y en los troncos venosos diferentes especies pertenecientes al género *Shistosoma*. Poseen aparato digestivo, aparato reproductor, sistema muscular y sistema nervioso.

El huevo de los trematodos sale al exterior con secreciones o excreciones del organismo, heces, orina, esputo. Algunos tiene el embrión pero los otros necesitan permanecer en el medio exterior, en el agua un tiempo para embrionar, cuando el embrión o miracidium se encuentra apto para salir, lo hace a través del opérculo o de una hendidura transversal de la cubierta y nada en el agua donde vive poco tiempo. Pero si los miracidium encuentran su primer o su único hospedero intermediario (caracoles) lo penetran y se localizan en su cámara pulmonar donde pierden sus cilios vibrátiles, se redondean, crecen y se transforman en la segunda forma larvaria, esporocisto, con células germinativas grandes que dan lugar a la tercera forma larvaria, esporocisto hijos, en algunas especies y redias en otros. Esta tercera forma se dirige al hepatopáncreas del caracol donde evolucionan a cercaria o redias hijas.

Las cercarias dejan el caracol comportándose según las especies. Las cercarias de Shistosomas penetran activamente a través de la piel para ganar su localización habitual, las venas. Las cercarias de otros géneros, como *Fasciola hepatica*, pierden la cola y se enquistan libremente en el agua o adheridas a plantas acuáticas, penetrando por la boca con agua u hortalizas contaminadas cuando las ingiere el hospedero definitivo. Las cercarias también se pueden enquistar en un segundo hospedero intermediario que pueden ser peces como en el caso *de Clonorchis sinensis*, o en cangrejos y langostinos de agua dulce como en el caso *Paragoninnus westermani*, penetrando también pasivamente cuando el hospedero definitivo ingiere estos hospederos intermediarios infectados, crudos o pocos cocidos (Tabla 27.12).

Tabla 27.12. Fármacos antihelmínticos utilizados en infecciones causadas por trematodes

Fármaco	Dosis	Comentario
Esquistosomosis		
Prazicuantel	60 mg/kg, dosis única Niños: 20 a 40 mg/ kg c/12 h por 1 día	Efectiva en las 3 esquistosomosis. Tasa de curación de 70 a 95 %
Oxamniquine	10-20 mg/kg, dosis única Niños: 10 mg/kg c/12 h por 1 día	Efectiva en esquistosomosis. Droga de elección en los programas masivos por su costo. Tasa de curación de 70-100 %
Metrifonato	10 mg/kg c/2 semanas en 3 veces	Para *Shistosoma haematobium* se utiliza en tratamientos masivos de infecciones con poco número de parásitos por su buena tolerancia y bajo costo
Fasciolosis		
Bithionol	30-50 mg/kg v.o días alternos hasta reunir 10-15 días	

Esquistosomosis

La esquistosomosis, llamada también bilharziosis, es causada por parásitos del género schistosoma. Seis de las 16 especies conocidas parasitan al hombre, ellas son: *Shistosoma maltheei*, *Shistosoma intercalatum*, *Shistosoma mekongi, Shistosoma mansoni, Shistosoma haematobium* y *Shistosoma japonicum*, las 3 últimas especies son los principales parásitos del hombre. Los parásitos adultos de Shistosoma mansoni y Shistosoma japonicum habitan las vénulas mesentéricas y plexos hemorroidales; los de Shistosoma haematobium se alojan principalmente en las vénulas vesicales. La patología de la esquistosomosis depende de la etapa en que se encuentran los parásitos en el organismo. En la fase inicial por invasión de las cercarias se produce una dermatitis; luego la migración de las larvas por la circulación y tejidos, desencadena una reacción alérgica. La segunda fase de daño hístico corresponde a la acción de los parásitos adultos cuando mueren, causando embolismo trombosis, y a la acción de los huevos en los capilares sanguíneos y las vísceras, fundamentalmente hígado, bazo, colon, pulmón y vejiga. La tercera fase consiste en lesiones de tipo fibroso y cicatricial, como una etapa de defensa del organismo a los huevos que progresivamente tienden a calcificarse.

Se ha calculado que la esquitosomosis afecta aproximadamente a 10 % de la población mundial, le sigue a la malaria en importancia dentro de las enfermedades parasitarias y presenta una distribución geográfica muy amplia. La más importante en América latina es la esquistosomosis por *Shistosoma mansoni* que presenta una prevalencia muy alta en Brasil, también está distribuida ampliamente por el continente africano. La esquitosomosis por *Shistosoma haematobium* predomina en África y en el medio oriente y la causada por *Shistosoma japonicum* se encuentra limitada a los países del lejano oriente. La infección siempre depende del contacto directo de la piel con aguas dulces contaminadas con materias fecales, suceso que es muy común en todos los países subdesarrollados y fundamentalmente en áreas rurales, por la existencia de hábitos de conducta diarios como bañarse en ríos y arroyos, lavar la ropa sucia en estos lugares y defecar en las mismas aguas que luego recogen para el consumo humano.

El tratamiento común para las 3 especies es el prazicuantel y el oltipraz (4 metil-5(2-pyrazinil)-1,2-ditiol-3-thión) que es la droga de más reciente investigación contra esta parasitosis. Para *Shistosoma mansoni* es util la oxamniquina y la nitroquinolona; así como el metrifonato para *Shistosoma haematobium*. La terapéutica alternativa para *Shistosoma japonicum* aún no está aceptada aunque se ensaya en la actualidad con el estibofeno. El tratamiento al inicio de la evolución de la enfermedad llega a contrarrestar las lesiones anatomopatológicas. En casos tardíos solo previenen mayor daño debido a la presencia del parásito.

Fasciolosis

Esta parasitosis, denominada también distomatosis hepática, es una zoonosis común en animales herbívoros, y menos frecuente como enfermedad humana. *Fasciola hepatica* es su agente etiológico, aunque existe también *Fasciola gigantica* que se encuentra en África y Asia, con menor prevalencia, afectando fundamentalmente el ganado. La patología de la fasciolosis se puede dividir en 3 etapas de acuerdo con la localización del parásito. La primera corresponde a la invasión, con lesiones en el intestino, peritoneo e hígado. La segunda fase llamada latente, corresponde a la llegada y crecimiento de los parásitos jóvenes al hígado, la cual dura meses o años. La tercera u

obstructiva, corresponde al establecimiento de los parásitos en los conductos biliares intrahepáticos.

En América Latina esta parasitosis en humanos está descrita principalmente en Chile y Argentina. Al ingerir berros, como verduras para consumo humano que es la forma fundamental de adquisición, pueden existir brotes familiares. La emetina y la dihidroemetina fueron las primeras drogas utilizadas, el bithionol ha mostrado gran eficacia siempre que no se trate de las formas migratorias del parásito. El triclabendazol, un derivado benzimidazolico de uso veterinario, es efectivo en dosis única de 10 mg/kg, después de una noche de ayuno, mostrando buena tolerancia (Tablas 27.13 y 27.14).

Fármacos antihelmínticos

Historia

La pirenzepina, es el más antiguo de los antihelmínticos, sus propiedades se descubrieron en 1949. La niclosamida se introduce como tenicida a partir de 1960. A comienzos de esta década se demostró que el metrifonato tenía notable actividad antihelmintica. Luego en 1961 se descubre la actividad potente del tiabendazol contra nematodos gastrointestinales, constituyendo el punto de partida para obtener benzimidazoles como antihelminticos. En 1969 comienzan las investigaciones para el uso del pamoato de pirantel en seres humanos contra helmintos intestinales. El mebendazol fue introducido para el tratamiento de los nematodos a partir de las investigaciones realizadas en 1971. En 1972 se descubre que el prazicuantel, derivado pirazinoisoquinolínico, poseía actividad antihelmíntica. Se plantea la actividad prometedora de la oxamniquina contra *Schistosomas* en 1973. Más de 1 500 casos de filariasis en las milicias estadounidenses, durante la segunda guerra mundial estimularon la búsqueda de filaricidas, fue así como en 1979 surgió el derivado de piperazina más prometedor. Desde 1991 la ivermetina es el tratamiento preferido en el control preventivo y terapéutico de la oncocercosis, filariosis que causa la *ceguera de los ríos o fluvial*.

Tabla 27.13. Relación de los fármacos antihelmínticos y las parasitosis

Fármaco	Ascariosis	Cisticercosis	Dracunculosis	Esquistosomosis	Estrongiloidosis	Fasciolosis	Filariosis linfática
Benzimidazoles	X	X	X		X		
Pamoato de pirantel	X						
Piperazina	X						
Ivermectina	X				X		X
Prazicuantel		X		X			
Oxamniquina				X			
Metrifonato				X			
Bitionol						X	
Dietilcarbamazina							X

Tabla 27.14. Relación de los fármacos antihelmínticos y las parasitosis

Fármaco	Larva *Migrans cutanea*	Oncocercosis	Oxiurosis	Teniosis	Tricocefalosis	Triquinosis	Uncinariosis
Benzimidazoles	X		X		X	X	X
Pamoato de pirantel			X				X
Piperazina			X				
Ivermectina		X					
Prazicuantel				X			
Oxamniquina							
Metrifonato							
Bitionol							
Dietilcarbamazina							
Suramina		X					
niclosamida				X			

Benzimidazoles

Los miembros más conocidos son el mebendazol y albendazol. Tienen múltiples usos, fundamentalmente contra nematodos gastrointestinales. Muestran actividad contra fases larvarias y adultas.

Los benzimidazoles ocasionan muchos cambios bioquímicos en nematodos sensibles, pero la acción fundamental es la inhibición de la polimerización de microtubulos. La toxicidad selectiva de estos compuestos depende de la unión específica con la tubulina del parásito, a concentraciones mucho menores de las que se necesitan para unirse a proteínas de mamíferos. La resistencia al medicamento se relaciona con cambios en la frecuencia alélica de los genes de tubulina y no mutaciones fármaco inducidas.

Farmacocinética. El tiabendazol se absorbe con rapidez después de ingerido y alcanza concentraciones máximas en plasma después de 1 h aproximadamente. Gran parte del fármaco se excreta por la orina en 24 h conjugado como glucurónido o como sulfato.

El mebendazol se absorbe de manera incompleta e irregular por v.o. La absorción deficiente y el metabolismo rápido de "primer paso" por el hígado determinan la baja biodisponibilidad sistémica (22 %) del mebendazol. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (95 %). En bilis se han detectado conjugados de mebendazol y sus metabolitos. En la orina es poco el mebendazol original que se excreta.

El albendazol se absorbe de forma variable e irregular después de ingerido, mejorando si se consume con alimentos grasos. Es metabolizado rápidamente en el hígado hasta la forma de sulfóxido de albendazol con potente actividad antihelmíntica. El sulfóxido de albendazol se une a las proteínas plasmáticas en 70 % y t ½ en plasma es de 8 a 9 h. Se distribuye adecuadamente en diversos tejidos. Parte del sulfóxido es oxidado hasta generar el metabolito sulfona que es farmacológicamente inactivo. Los metabolitos se excretan principalmente por la orina.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Con el tiabendazol a dosis terapéuticas puede aparecer anorexia, naúseas, vómitos y mareos. Menos frecuente son las diarreas, cansancio, somnolencia, inquietud y cefalalgia. En ocasiones se presenta fiebre, erupciones, eritema multiforme, alucinaciones, perturbaciones sensitivas y síndrome de Stevens-Johnson. Infrecuentemente se presentan edema angioneurótico, choque, *tinnitus*, convulsiones y colestasis intrahepática. La excreción de un metabolito le da a la orina un olor muy similar al que se percibe después de la ingestión de espárrago. La cristaluria sin hematuria desaparece al interrumpir el tratamiento. Puede presentarse leucopenia transitoria. No existen contraindicaciones absolutas para el fármaco. Se recomienda no consumirlo durante la realización de actividades que exijan un estado de alerta psíquica. Utilizar con cautela en pacientes con hepatopatías por su capacidad hepatotóxica. Se indicará en embarazadas teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio.

El mebendazol no ocasiona toxicidad sistémica notable. En caso de infección masiva se han observado dolor abdominal y diarrea. Con dosis altas se puede presentar reacciones alérgicas, alopecia, neutropenia reversible, agranulocitosis e hipospermia. El efecto adverso más frecuente del mebendazol es un incremento de la actividad de aminotransferasas plasmáticas. Es embriotóxico y teratogénico potente en animales.

El albendazol ocasiona pocos efectos adversos. En ocasiones hay dolor abdominal, diarreas, naúseas, mareos y cefalea transitorios. Es teratogénico y embriotóxico en animales. No se ha definido la inocuidad del medicamento en niños menores de 2 años de edad.

Dietilcarbamazina

Actúa fundamentalmente contra microfilarias de especies sensibles de *Filarias*. El medicamento ejerce dos tipos de acción en microfilarias sensibles. Primero disminución de la actividad muscular y finalmente inmovilización de los microorganismos. La segunda acción es generar alteraciones en las membranas superficiales de las microfilarias y así volverlas más sensibles a la destrucción por acción de los mecanismos de defensa del hospedero.

Farmacocinética. Se absorbe muy rápido en vías gastrointestinales, y en término de 1 o 2 h de haber ingerido una sola dosis se alcanzan valores plasmáticos máximos; la vida media plasmática de la base varía de 2 a 10 h, según sea el pH de la orina. La alcalinización de la orina incrementa los valores plasmáticos, prolonga la vida media plasmática y aumenta el efecto terapéutico y la toxicidad de dietilcarbamazina. El fármaco y sus metabolitos se excretan por la orina y por vías extraurinarias.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Fármaco bien tolerado. Cuando se rebasan la dosis diaria de 8 a 10 mg/kg de peso se presenta anorexia, naúseas, cefaleas y a altas dosis, vómitos. Casi todos los pacientes muestran leucocitosis, algunos proteinuria reversible y eosinofilia. Los efectos adversos graves son consecuencia directa o indirecta de la respuesta del hospedero a la destrucción de los

parásitos y, en particular, de las microfilarias; puede ocurrir hemorragia retiniana y encefalitis graves en sujetos con gran número de parásitos fundamentalmente de la especie *Loa loa.*

En individuos con oncocercosis, hay casi siempre una reacción característica denominada de Mazzotti. Se produce horas después de ingerir la primera dosis y persiste durante 3 a 7 días, luego desaparece y el individuo puede llegar a tolerar dosis muy altas. Las manifestaciones consisten en prurito y erupciones cutáneas intensas, linfadenomegalia dolorosa a la palpación, fiebre, taquicardia, artralgias, cefaleas y complicaciones oculares.

Se recomienda disminuir la dosis en individuos con alteración de la función renal u orina alcalina.

Ivermectina

Es muy eficaz para el tratamiento de muchos nematodos. El fármaco inmoviliza a los organismos afectados al inducir parálisis tónica de sus músculos. Inicialmente se planteaba la modulación de la neurotransmisión mediada por el GABA. Recientemente se plantea la potenciación, activación directa o ambos mecanismos de los canales de cloro "regulado" por glutatión y sensible a la ivermectina.

Farmacocinética. Los valores máximos de ivermectina en plasma se alcanzan luego de 4 h de ingerida. El t ½ terminal es de 27 h en el adulto. El 93 % se une a proteínas plasmáticas. Las concentraciones tisulares más altas se localizan en hígado y grasa. En el cerebro las concentraciones son muy bajas. El fármaco se elimina por las heces sin modificar. Se elimina en pequeñas cantidades por la leche materna.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Se presentan reacciones similares a las de Mazzotti a las microfilarias moribundas. En raras ocasiones se presenta fiebre alta, taquicardia, hipotensión, postración, mareos, cefalea, mialgias, artralgias, diarreas, edema de la cara y zonas periféricas. En animales con dosis altas aparece toxicidad del SNC. Está contraindicada en casos donde se afecte la barrera hematoencefálica por los efectos en los receptores GABA. No está demostrado su uso en niños menores de 5 años y en gestantes.

Metrifonato

Utilizado inicialmente como insecticida, es un inhibidor organofosforado de las colinesterasas. Ocasiona una inhibición rápida y completa. Es eficaz solo en infecciones causadas por *Shistosoma haematobium*.

Farmacocinética. El metrifonato es metabolizado formando diclorvos (dimetilfosfato de 2,2-diclorovinil, DDVP). El $t_{½}$ es de unas 1,5 h. El diclorvos quizás sea el que inhibe la acetilcolinesterasa, y una vez formado, es metabolizado rápidamente en el plasma y también por las arilesterasas de los esquistosomas.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. El metrifonato es tolerado adecuadamente. Se pueden presentar en ocasiones efectos adversos relacionados con la dosis como vértigos, lasitud, náuseas y cólicos.

Se recomienda no tratar a los sujetos expuestos recientemente a insecticidas que aumenten el efecto contra las colinesterasas, ni pacientes que reciban bloquedores neuromusculares despolarizantes.

Niclosamida

Tiene notable actividad contra casi todos los cestodos que infectan al hombre y el nematodo *Enterobius vermicularis*. La niclosamida bloquea la fosforilación anaerobia del difosfato de adenosina (ADP) por la mitocondria del parásito, un proceso productor de energía que depende de la fijación de dioxido de carbono (CO_2).

Farmacocinética. Es poco el fármaco que se absorbe por el TGI. Su acción es local. Se elimina con las heces.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La niclosamida es bien tolerada. No genera efecto irritante directo, ocasionalmente produce molestias gastrointestinales. No se han observado reacciones adversas en las embarazadas.

Se recomienda en niños pequeños triturar las tabletas y mezclar el polvo con un poco de agua. Es conveniente administrar un purgante 2 a 4 h después de la dosis v.o. para eliminar del intestino los segmentos muertos de los vermes.

Oxamniquina

Es muy sensible al fármaco *Schistosoma mansoni*, la dosis de 60 mg/kg ha demostrado ser eficaz en comparacion con el placebo. En esquistosomas sensibles producen activación enzimática, dependiente de ATP, generando un éster fosfato inestable que se disocia hasta formar un producto intermediario químicamente reactivo, con moléculas esenciales como el ADN.

Farmacocinética. Se absorbe fácilmente por v.o., es retardada por la presencia de alimentos. La biodisponibilidad es de 50 a 70 % en comparación con la obtenida por vía i.m. Se alcanzan concentraciones máximas en 0,5 a 3 h. El 70 % de la dosis administrada se excreta en la orina como metabolito farmacologicamente inactivo.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La oxamniquina produce cefaleas, mareos, somnolencia, naúseas y diarreas. La eosinofilia leve quizás se presente por la respuesta del hospedero a los vermes moribundos. La orina puede tomar un color naranja o rojo. Son infrecuentes las perturbaciones neuropsiquiátricas y las convulsiones.

Piperazina

Es eficaz contra *Ascaris lumbricoides* y *Enterobius vermicularis*. La piperazina bloquea la reacción del músculo de ascaris a la acetilcolina al parecer al cambiar la permeabilidad de la membrana celular a iones cuya acción es conservar el potencial en reposo.

Farmacocinética. La pirenzepina se absorbe rápidamente después de ingerida. Se elimina principalmente por la orina y 20 % se excreta sin modificar por la orina.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La pirenzepina tiene un amplio margen de seguridad. Ocasionalmente aparecen perturbaciones gastrointestinales aisladas, efectos neurológicos transitorios y urticaria. Las dosis letales causan convulsiones y depresión respiratoria.

Es inocua en gestantes. Se recomienda tener precaución en pacientes con disfunción renal y está contraindicada en epilépticos.

Prazicuantel

Es, en extremo, útil en el tratamiento de muchos cestodos y trematodos. La dosis de 40 mg/kg es eficaz para la curación de la infección por *Schistosoma mansoni* en comparación con el placebo. Tiene 2 efectos importantes en helmintos sensibles, que necesitan calcio extracelular: intensifica la actividad muscular seguida de contracción y parálisis espástica, y además causa daño de tegumentos activando mecanismos de defensas del hospedero, por un mecanismo molecular desconocido.

Farmacocinética. Se absorbe fácilmente, alcanzando concentraciones máximas 2 h después. Sufre extenso metabolismo *de primer paso*. Se une en 80 % a las proteínas plasmáticas, su t ½ en el plasma es de 0,8 a 2,0 h. Se elimina por la orina 70 % en forma de metabolitos y en menor medida por la biliar y leche materna.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Puede causar efectos directos y relacionados con la dosis como molestias abdominales, cefalalgias, mareos y somnolencia. En ocasiones produce efectos indirectos relacionados con el número de parásitos como fiebre, prurito, urticaria, erupciones, artralgias, mialgias y eosinofilia. Los niños pueden tolerar el medicamento mejor que los adultos.

En la neurocisticercosis puede aparecer meningismo, convulsiones, cambios psíquicos y pleocitosis del LCR. Son reacciones inflamatorias que aparecen tardíamente, duran 2 o 3 días y mejoran con tratamiento sintomático.

Está contraindicado en la cisticercosis ocular porque la respuesta del hospedero puede ocasionar daño irreversible del ojo.

Causa abortos en ratas, no es mutagénico, ni carcinogénico. Se recomienda no realizar actividades que necesitan un estado de alerta psíquico.

Pamoato de pirantel

Antihelmíntico de amplio espectro. El pirantel y sus análogos son compuestos que bloquean por despolarización la unión neuromuscular; la activación de los receptores nicotínicos produce parálisis espástica del verme. También inhibe la colinesterasa.

El pamoato de oxantel químicamente es análogo al pirantel, pero su efecto terapéutico se diferencia de este porque no es efectivo contra ascaris. Es un compuesto cristalino amarillo, prácticamente insoluble en agua, con mínima adsorción por el intestino, bien tolerado y sin toxicidad a dosis terapéuticas.

Farmacocinética. Se absorbe en poca cantidad por el TGI. Menos de 15 % se excreta por la orina en forma del compuesto original y de sus metabolitos.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Surgen efectos tóxicos solo con dosis orales muy grandes. En ocasiones se observan reacciones adversas leves y transitorias como molestias gastrointestinales, cefalea, mareos, erupciones y fiebres. En animales por v.p. produce BNM completo. No hay estudios que avalen su empleo en embarazadas, ni en niños menores de 2 años.

Interacciones. Disminuye su biodisponibilidad por acción de inductores de los citocromos hepáticos P 450, carbamazepina y fenobarbital. Efectos contrarios se obtienen por la acción de la cimetidina que es inhibidor de los citocromos. La dexametasona disminuye la biodisponibilidad del prazicuantel mediante mecanismos todavía desconocidos y el prazicuantel puede ampliar la biodisponibilidad del albendazol; la administración conjunta de pirenzepina con fenotiazinas puede exacerbar los efectos extrapiramidales de estas. No debe usarse pirenzepina al mismo tiempo que pamoato de pirantel pues el mecanismo de acción relajante es opuesto; existe el riesgo de reacción tipo disulfirán al consumir alcohol cuando se indica el

tiabendazol por inhibición de la aldehído-deshidrogenasa y la ivermectina se recomienda administrar con precaución junto con otros compuestos que deprimen la actividad del SNC (Cuadro 27.2).

Cuadro 27.2. Precauciones para administrar fármacos antihelmínticos

El albendazol se absorbe mejor cuando se le indica al paciente que consuma alimentos grasos.
El tiabendazol no se debe administrar durante la realización de actividades que exijan un estado de alerta psíquica
Cuando se administra la dietilcarbamazina se debe controlar el pH de la orina
Tener presente la reacción de Mazzotti cuando se administra dietilcarbamazina o ivermectina
Después de la dosis v.o. de niclosamida es conveniente administrar un purgante 2 a 4 h para eliminar del intestino los segmentos muertos de los vermes
Decirle al paciente que la absorción de la oxamniquina se retardada por la presencia de alimentos
El prazicuantel no se debe administrar durante actividades que necesitan un estado de alerta psíquico

Drogas contra el paludismo

Introducción

El paludismo, también denominado malaria, representa actualmente la enfermedad tropical más importante con alrededor de 300 millones de personas infectadas y 3,5 millones de muertes anuales en todo el mundo.

Según la OMS en 1993 90 % de los casos de malaria ocurrieron en el África tropical. El resto se encontró fundamentalmente en la India, Brazil, Sri Lanka, Afganistán, Tailandia, Viet Nam y Colombia. La especie predominante en el continente americano es el *Plasmodium vivax* seguido del *Plasmodium falciparum*.

Se considera una enfermedad reemergente, que está presente en más de 90 países, fundamentalmente en áreas tropicales. Han contribuido a esta reemergencia, una multitud de factores, dentro de los cuales se incluyen: resistencia a los insecticidas por parte del mosquito hembra del género anófeles; inestabilidad social resultante de movimientos y exposiciones de personas no inmunes a áreas donde la malaria es endémica; fallas en el desarrollo de vacunas efectivas contra esta enfermedad y la rápida diseminación de resistencia a las drogas antimaláricas, fundamentalmente cloroquina lo cual ha necesitado del uso de drogas más caras y tóxicas y con largos períodos de tratamiento. En consecuencia las recurrencias cíclicas de la malaria en forma de epidemias, ha tenido un gran impacto en la infraestructura de salud de países en vías de desarrollo con evidentes daños económicos y afectación laboral.

Los esfuerzos para el control de la malaria incluyen la acción de vacunas efectivas, la erradicación de los vectores específicos y el desarrollo de nuevas drogas. Pero la búsqueda de vacunas ha presentado grandes dificultades y no se vislumbra aún para un futuro cercano alguna que muestre alentadores resultados. Los esfuerzos para el control de los anófeles se han visto limitados, a pesar del uso de insecticidas potentes porque ha aparecido con bastante frecuencia el fenómeno de la resistencia a ellos por parte del vector y la tasa de infección continúa en ascenso. También con mayor insistencia se manifiestan incremento de la resistencia de los parásitos de la malaria a las drogas existentes, lo que conlleva a que se necesite continuar en la búsqueda de nuevos blancos de acción y nuevas drogas antimaláricas, como única alternativa para frenar el acelerado decursar de esta grave infección.

En 1973 la OMS le otorgó a Cuba el certificado que acredita la erradicación del paludismo. Desde esa fecha todos los reportes de casos son importados, aunque han existido pequeños brotes pero todos relacionados con la presencia de personal extranjero, el peligro de reintroducción de la enfermedad es alto pues si se toma en cuenta la situación de América Latina y el Caribe, así como África y Asia, donde en estos momentos la situación es crítica y con los cuales se mantienen relaciones comerciales e intercambio económico importante.

Agentes etiológicos

Los parásitos causantes de la malaria son esporozoarios del orden *Eucoccida*, familia *Plasmodiidae*, género *Plasmodium*. Diferentes especies parasitan al hombre y a diversos animales. Las dos especies principales de *Plasmodium* que afectan al hombre son *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum*. Existen otras dos especies, de importancia regional, que son *Plasmodium malariae* y *Plasmodium ovale*.

El parásito más letal es *Plasmodium falciparum* porque puede invadir eritrocitos de cualquier edad y en consecuencias producir parasitemias que incluyen a más de 20 % de los eritrocitos circulantes. Por el contrario *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* solo invaden eritrocitos jóvenes y *Plasmodium malariae* solo invade eritrocitos adultos, lo cual limita la parasitemia.

En sangre circulante de deben diferenciar 4 formas parasitarias:

1. Trofozoitos: *Plasmodium falciparum* se caracteriza por presentar solo trofozoitos adultos en infecciones severas.
2. Esquizontes: en infecciones por Plasmodium falciparum solo se observan esquizontes circulantes en casos muy severos, porque la esquizogonia ocurre en los capilares profundos del hígado.
3. Merozoitos.
4. Gametocitos.

Ciclo de vida

Existen dos ciclos diferentes, uno que se desarrolla en el mosquito, en el cual hay reproducción sexual (ciclo esporogónico) y otro que se efectúa en el hombre, con reproducción asexual (ciclo esquizogónico). En esta parasitosis, el mosquito es un hospedero definitivo y el hombre un hospedero intermediario.

Reproducción sexual (ciclo esporogónico). Se efectúa en las hembras de los mosquitos del género *Anofeles* que se infectan al ingerir sangre de una persona que tenga los parásitos sexualmente diferenciados en machos y hembras, llamado respectivamente microgametocitos y macrogametocitos. Estas formas sexuadas entran al estómago del mosquito y maduran. Ocurre la fusión de sus cromatinas para conformar el huevo o cigoto, este se transforma en una célula alargada y móvil, la cual penetra la pared del estómago del mosquito y se coloca entre las capas epiteliar y muscular, allí crece y se transforma en ooquiste; en su interior ocurre la división del núcleo y el citoplasma, para constituir gran cantidad de elementos filamentosos llamados esporozoitos y se diseminan por el cuerpo del mosquito, pero se colocan de preferencia en las glándulas salivales, donde permanecen hasta ser inoculados al hombre durante una nueva picadura. La duración del ciclo en el mosquito varía entre 7 y 14 días, según la especie de *Plasmodium*.

Reproducción asexual (ciclo esquizogónico). El ciclo en el hombre comienza con la penetración intracapilar de los esporozoitos a través de la piel, que rápidamente pasan a la circulación, donde permanecen alrededor de 30 min, antes de invadir los hepatocitos. Existen 2 etapas en esta reproducción, la preeritrocítica y la eritrocítica.

Etapa preeritrocítica. Se inicia con la penetración de los esporozoitos a los hepatocitos. Dentro de cada hepatocito parasitado se forma el esquizonte hístico primario; después de 6 a 12 días sufre ruptura y libera miles de merozoitos hísticos los cuales van a la circulación para invadir los eritrocitos. En *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, algunas formas hísticas se desarrollan muy lentamente en el hígado y pueden permanecer latentes por varios meses, por lo cual se han llamado hipnozoitos. Cuando estos salen tardíamente a la circulación producen las recaídas. Esto no sucede con *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium malariae*. El número de merozoitos en el esquizonte preeritrocítico, se ha calculado así: *Plasmodium malariae*-2 000, *Plasmodium vivax*-10 000, *Plasmodium ovale*-15 000 y *Plasmodium falciparum*-30 000.

Etapa eritrocítica. Los merozoitos procedentes de esquizontes hísticos invaden los eritrocitos, en donde desarrollan inicialmente formas anilladas, denominados trofozoitos. El esquizonte maduro al romper el eritrocito libera un número de merozoitos, de acuerdo con la especie de plasmodium. La liberación de merozoitos ocurre cada 48 h en *Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum* y *Plasmodium ovale* y cada 72 h en *Plasmodium malariae*. Cada una de estas formas del parásito invaden un nuevo eritrocito y da comienzo a otro ciclo eritrocítico. Algunos merozoitos al parecer, tienen una determinación genética para constituir los elementos masculinos y femeninos, o sea los gametocitos, que circulan como formas infectantes para los mosquitos y no producen sintomatología en el hombre. Estos gametocitos no llevan a reactivación de la infección humana y si no son ingeridos por los mosquitos, desaparecen espontáneamente de la sangre.

Las características del ciclo de vida indispensables para la supervivencia prolongada del parásito son:

1. La multiplicidad de la replicación: de un esquizonte hístico se liberan 10 000 a 30 000 merozoitos. Del esquizonte eritrocitario asexual maduro se liberan de 8 a 32 merozoitos cuando se rompe el eritrocito hospedero, un cigoto puede producir hasta 10 000 esporozoitos. Esta multiplicidad de la replicación proporciona una abundancia que protege al parásito contra las pérdidas por factores inmunológicos y no inmunológicos del hospedero.
2. La variabilidad antigénica: se relaciona con los cambios morfológicos que se presentan durante el ciclo de vida del parásito y que lo protegen de igual manera contra la respuesta inmunológica del hospedero. Los anticuerpos contra esporozoitos son ineficaces contra las etapas eritrocitarias asexuales del parásito. De igual manera, las repuestas inmunológicas dirigidas contra las etapas eritrocitarias asexuales no tienen efectos contra las etapas sexuales del parásito. Además existe una variación antigénica entre las cepas de la misma especie.

Las manifestaciones clínicas dependen del parásito, del número de parásitos y del estado inmunitario del paciente. El cuadro clínico característico se resume básicamente en escalofríos, fiebre y sudoración, asociados a anemia, leucopenia y posteriormente a esplenomegalia. La recaída de la sintomatología es debida a la reaparición de merozoitos procedentes de hipnozoitos hepáticos.

La recrudescencia de la enfermedad consiste en la presencia de síntomas causados por el aumento de la parasitemia circulante, después de un período de 2 a 3 semanas en que era tan baja que no permitía el diagnóstico microscópico. Se debe a tratamientos incompletos o a resistencia a drogas.

Epidemiología

Para la transmisión de la malaria se deben tener en cuenta los denominados factores epidemiológicos primarios y secundarios:

1. Primarios: son aquellos indispensables para la transmisión de la enfermedad como:
   a) Hombre o fuente de infección: en condiciones naturales se considera al hombre enfermo como el foco de infección, únicamente cuando lleva en su sangre los gametocitos o formas sexuadas del parásito, con cierta densidad numérica y proporción similar de ambos sexos, para que se produzca la infección de los mosquitos *Plasmodium falciparum* es el mejor productor de gametocitos.
   b) Vector: hembra de ciertas especies de mosquito del género Anófeles.
   c) Hombre susceptible o receptor: la susceptibilidad a la infección malárica es variable de acuerdo con ciertos factores, como inmunidad natural o adquirida, factores genéticos, edad (los niños son más susceptibles), ocupación y características socioeconómicas, como migraciones o desplazamientos de grupos humanos hacia zonas endémicas, localización y tipo de construcción de la vivienda, entre otros.
2. Secundarios: son aquellos que ayudan a la transmisión de la enfermedad, entre los que se encuentran la altura sobre el nivel del mar, la temperatura, las lluvias y la humedad atmosférica. Generalmente las zonas tropicales con bajas alturas sobre el nivel del mar reúnen todos esos factores.

Modo de transmisión

El mecanismo de transmisión, en condiciones naturales, se hace mediante los mosquitos vectores, pero también por otros mecanismos menos frecuentes, como son: inoculación directa de sangre con parásitos a través de la placenta, por transfusión sanguínea, accidentalmente por jeringas contaminadas o por transplante de órganos. En estos casos solo aparece el ciclo eritrocítico, sin existir invasión previa al hígado.

Control de la malaria

Se realiza a 3 niveles diferentes:

1. A nivel del hombre enfermo: el tratamiento antimalárico oportuno es indispensable para evitar que actúe como fuente de infección para los mosquitos, se debe aislar el enfermo dentro de un toldillo (mosquitero) para evitar que sea picado por los vectores, fundamentalmente en zonas endémicas.
2. A nivel del vector: aquí existen mayores posibilidades de control, se pueden orientar de 4 maneras:
   a) Ordenamiento del medio ambiente: rellenos de charcas, desecación de pantanos y drenaje de aguas estancadas, modificación de viviendas, depósito de agua de consumo, uso de mallas protectoras en las puertas y ventanas de habitaciones, protección personal o de la vivienda, cambios en los hábitos y costumbres mediante la educación sanitaria y la participación de la comunidad.
   b) Control biológico: uso de peces larvívoros (*Gambusia* y *Poecilia*), bacterias (*Bacillus*, como el *Thurigiensis* y el *Sphaericus*), hongos (género *Lagynidium*), parásitos (nematodos, *Romanomermis culicivorax*), insectos larvívoros (familias *Odonata* y hemíptera).
   c) Barreras biológicas: la presencia de animales domésticos cercanos a las viviendas, por ejemplo ganado.
   d) Control químico: utilización de insecticidas en las paredes de las habitaciones (base de los programas de control o erradicación de la malaria), por ejemplo: organoclorados (elección), organofosforados, carbamatos y piretroides sintéticos.
3. A nivel del receptor: como aspecto importante se necesita que los fármacos no sustituyan las medidas sencillas y baratas para evitar el paludismo. Debe hacerse la protección de las personas expuestas a la infección malárica, cuando viven o viajan a zonas endémicas, esto es especialmente importante en recién llegados, que no poseen inmunidad. Las medidas para evitar las picaduras de mosquitos son: uso de repelentes cutáneos, que se deben aplicar al atardecer o en la noche que son los lapsos de mayor actividad de estos insectos; utilizar ropas oscuras de mangas largas, uso de mosquiteros individuales, impregnación de estos con ciertos insecticidas como deltametrina; aplicación de drogas antimaláricas con fines profilácticos.

Resistencia a los fármacos antipalúdicos

Existe resistencia cuando el parásito sobrevive a concentraciones de la droga que previamente lo eliminaba o prevenía su multiplicación. Esta resistencia es relativa cuando el parásito muere a concentraciones muy altas que son intolerables para el hospedero y es absoluta cuando el parásito con concentraciones muy altas no muere.

La resistencia se divide en 3 tipos (Fig. 27.1):

Tipo 1: cuando al administrar la dosis usual, la parasitemia desaparece inicialmente para luego reaparecer en un lapso de 28 días (recrudescencia).

Tipo 2: cuando con dicho tratamiento se consigue reducción de la parasitemia, pero sin la total desaparición de las formas asexuadas del parásito.

Tipo 3: cuando no se consigue reducir la parasitemia o esta aumenta.

En la actualidad se plantea que si se utiliza cloroquina más antagonistas del calcio o ADT, se logra revertir la resistencia, al actuar sobre la membrana de los hematíes e inhibir la bomba de P-glicoproteínas.

La combinación atovacuna-proguanil se considera una de las pocas excepciones que existen en el amplio espectro de tratamiento de la malaria, que no han provocado aún resistencia. Esta combinación tiene una alta efectividad en el tratamiento de la malaria, incluyendo los casos multidroga resistentes a *Plasmodium falciparum* y constituye una indicación aprobada en más de 25 países, siendo también de gran utilidad para la profilaxis. Para sujetos que viven en áreas endémicas de malaria, se requiere la administración de dosis curativas para el tratamiento: 1 000 mg de atovacuona y 400 mg de proguanil una vez al día por 3 días, con una reducción apropiada de la dosis en niños con peso menor o igual a 40 kg. El período de quimioprofilaxis debe ser 10 a 12 semanas.

La resistencia se puede detectar por varios procedimientos:

1. Epidemiológica: cuando se administra en una comunidad quimioprofilaxis con cloroquina, disminuyendo los casos de *Plasmodium vivax* y aumentando los de *Plasmodium falciparum*.
2. Clínicamente: cuando se trata un paciente con dosis usualmente elevadas y no se consigue su curación.
3. La realización de pruebas *in vitro* con los parásitos circulantes del paciente con el empleo de distintas concentraciones de la droga.

Mecanismos de resistencia:

1. Mutación esporádica de los microorganismos, con adaptación del agente patógeno a la droga.
2. Alteración de la permeabilidad de la membrana celular o de sus organelas, que dificultan la entrada de la droga.
3. Activación de los caminos metabólicos distintos para realizar la glicólisis aerobia y la síntesis de aminoácidos.
4. Neutralización de la droga por secreciones producidas por el protozoario.
5. Formación de metabolitos que inactivan la droga.

Zonas de resistencia

La resistencia a la cloroquina es fundamentalmente del *Plasmodium falciparum* aunque también se han reportado casos con *Plasmodium vivax*. Las zonas de resistencia son: América del Sur, centro y oriente de África, Sur de Asia, India, Indochina, Papua y Nueva Guinea. Se ha visto resistencia de esta especie también al fansidar, proguanil, pirimetamina, quinina y mefloquina en Tailandia e Indonesia.

La resistencia del *Plasmodium vivax* se ha observado en el sureste de Asia y sur de América. En estas zonas se ha reportado resistencia de esta especie a la primaquina, pirimetamina y sulfas, y en menor medida a la cloroquina.

No se ha observado resistencia del *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae* a la cloroquina y otras 4-aminoquinoleínas.

Se ha documentado resistencia al fansidar o sospechado en pacientes de zonas del sureste asiático (diseminado en Tailandia, Birmania y Cambodia), la cuenca del Amazonas en Sudamérica y en África por debajo del Sahara.

Se ha reportado en la mayor parte de las zonas endémicas, sin saber con exactitud el grado y distribución de la resistencia, este fenómeno para el caso del proguanil y la pirimetamina administrados solos o en común.

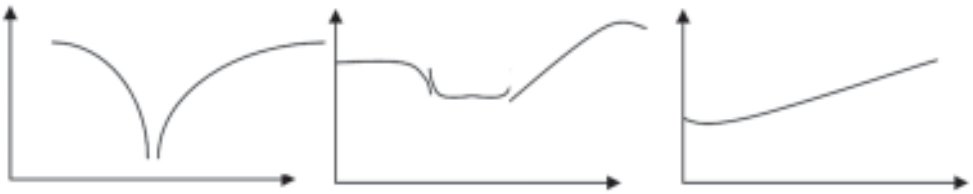


Fig. 27.1. Tipos de resistencia en paracitemia *versus* días tratados.

En raras ocasiones, las cepas en el sureste asiático han mostrado una menor sensibilidad a la quinina o a la mefloquina. En las zonas resistentes cloroquina-mefloquina, la doxiciclina sola es la quimioterapia supresiva. No está establecida una alternativa a la doxiciclina en estas áreas, aunque la combinación atovacuona y proguanil hidrachoride parece una buena opción.

Hay comprobada sensibilidad del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina en las siguientes áreas: Centro América y oeste del Canal de Panamá, Haití, Norte de Argentina, República Dominicana, Egipto, Iraq, Siria y Arabia Saudita.

Existen lugares en los que nunca se ha reportado malaria, donde no hay *Anfeles*, como Islas Marshall, Islas Hawai, Islas Galápagos, Islas Marquesas, Nueva Zelanda y Nueva Caledonia (Tabla 27.15).

Inmunidad:

I. Inmunidad natural: algunos grupos humanos poseen algún grado de resistencia natural conferida por factores genéticos, entre los que se encuentran:
   1. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y de piridoxal cinasa: resistencia a la adquisición de Plasmodium falciparum.
   2. Deficiencias nutricionales y de hierro: resistencia a *Plasmodium falciparum*.
   3. Sicklemia y otras hemoglobinopatías (D, E, K, y O), fundamentalmente grupos africanos del área occidental: resistencia a *Plasmodium vivax*.
   4. Betatalasemias: resistencia a *Plasmodium falciparum.*
   5. Bajo nivel de trifosfato de adenosina: resistencia a *Plasmodium falciparum*.
   6. Ausencia del factor Duffy: resistencia al *Plasmodium vivax*.
   7. Ovalocitosis melanésica (alteración de la pared de los hematíes).

II. Premunición: estado inmune mientras haya parásitos en el hospedero, lo cual protege contra la superinfección por la misma especie, pero no contra la reinfección posterior. Los habitantes de regiones hiperendémicas muestran susceptibilidad menor que quien llega por primera vez. La malaria es rara en las primeras semanas de vida de los niños.

III. Inmunidad pasiva: existe este tipo de inmunidad durante la vida fetal. Los anticuerpos formados por la madre pasan la barrera placentaria y protegen al recién nacido (en los 3 primeros meses de vida). La malaria congénita es relativamente más frecuente en recién nacidos de madres no inmunes y excepcional en los recién nacidos con alto grado de inmunidad.

IV. Inmunidad adquirida: se desarrolla por estímulo antigénico del parásito o sus productos. La fagocitosis actúa como un mecanismo no específico de defensa. El sistema retículo endotelial de todo el organismo (hígado, bazo y médula ósea) fagocita parásitos y glóbulos rojos parasitados, así la esplenectomía facilita la infección. Hay dudas sobre la malaria congénita, ya que se piensa que la placenta no deja pasar parásitos, pero aún así se han visto títulos altos de inmunoglobulina M en recién nacidos lo cual indica infección reciente. La inmunoglobulin G es la que atraviesa la barrera placentaria.

Tabla 27.15. Zonas de resistencia a drogas antipalúdicas

Resistencia a fármacos Cloroquina			**Cloroquina y fansidar**	**Cloroquina y quinina**	**No reportada**
Ecuador	Etiopía	Sao Tomé y Príncipe	Bolivia	Surinam	Belice
Guyana francesa	Gabón	Senegal	Brasil		Costa Rica
Guyana	Gambia	Sierra Leona	Colombia		El Salvador
Perú	Ghana	Sudáfrica	Angola		Guatemala
Venezuela	Guinea	Swazilandia	Camerún		Haití
Benin	Guinea Bissau	Togo	Kenya		Hondura
Botswana	Guinea Ecuatorial	Uganda	Libia		México
Burkina Faso	Madagascar	Zaire	Malawi		Nicaragua
Burundi	Malí	Zambia	Mozambique		Panamá
Chad	Namibia	Zimbabwe	R. Tanzania		Paraguay
Camores	Níger		Rwanda		República Dominicana
Congo	Nigeria		Tailandia		
Costa de Marfil	República Centroafricana		Indonesia		

Clasificación de los fármacos antipalúdicos

Los antipalúdicos se dividen en dependencia de la etapa del parásito que atacan y el fin clínico correspondiente (Fig. 27.2).

Esquizonticidas hísticos utilizadas en la profilaxis causal. Son fármacos que actúan contra las formas hísticas primarias de plasmodios en hígado, que en un mes o menos inician la etapa eritrocítica de la infección. Evitan la maduración de los esquizontes hepáticos en el ciclo preeritrocítico, ejemplo: cloroguanida (proguanil) utilizado para la profilaxis causal del paludismo por *Plasmodium falciparum*.

Esquizonticidas hísticos utilizadas para evitar recaídas. Los fármacos actúan en las formas hísticas latentes de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* que persisten después de que pasaron a la circulación las formas hísticas primarias. Las formas hísticas latentes producen el paludismo recidivante o recaídas, meses o años después de la infección inicial. La primaquina es el fármaco prototipo reservado para evitar recaídas.

Esquizonticidas hemáticos utilizados en la curación clínica y la supresión. Actúan en las etapas eritrocíticas asexuadas de los parásitos del paludismo para interrumpir la esquizogonia eritrocítica y así terminar los ataques clínicos (cura clínica). Los medicamentos en cuestión pueden dividirse en 2 grupos. Los esquizonticidas hemáticos de acción rápida incluyen los clásicos alcaloides antipalúdicos como: cloroquina, quinina y sus derivados similares, quinidina, mefloquina, holofantrina, y entre los esquizonticidas hemáticos menos eficaces y de acción más lenta se encuentran la pirimetamina, cloroguanida y antibióticos antipalúdicos, estos preparados más a menudo se utilizan junto con equivalentes de acción más rápida.

Gametocidas. Actúan contra las formas eritrocíticas sexuales de los plasmodios y así evitan la transmisión del paludismo a los mosquitos. La cloroquina y quinina poseen actividad gametocida contra *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*, en tanto que la primaquina tiene actividad especialmente potente contra *Plasmodium falciparum*.

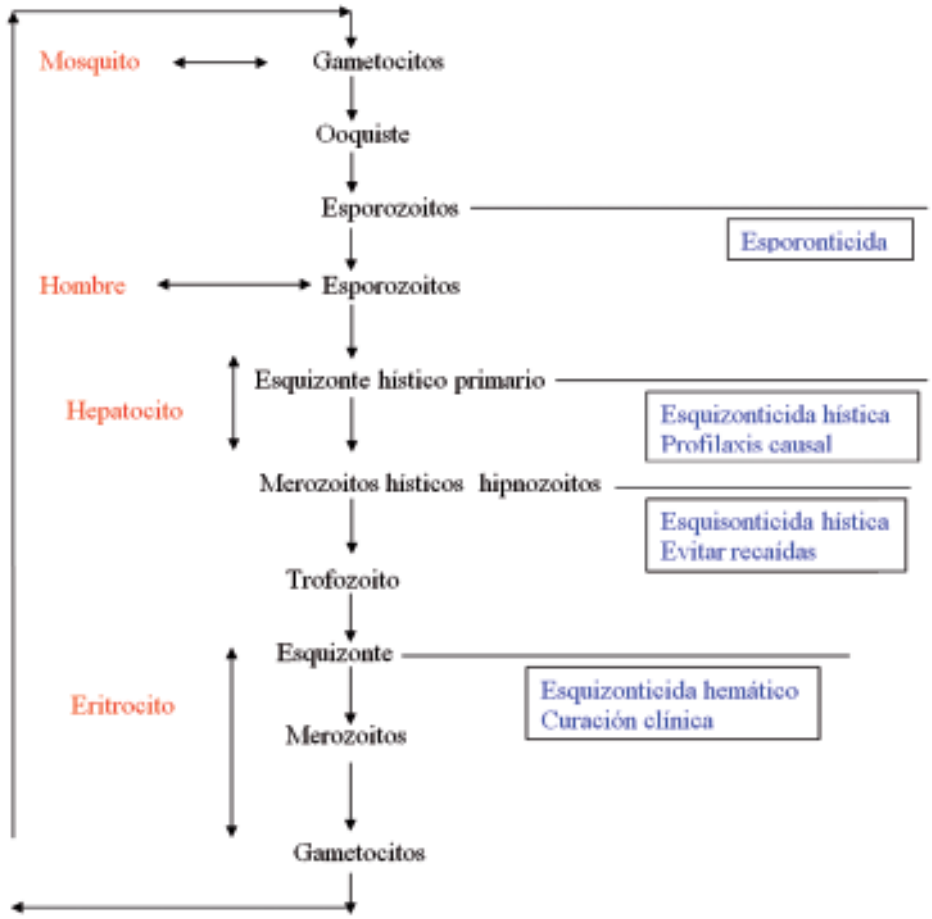


Fig. 27.2. Relación del ciclo de vida del parásito con las drogas antipalúdicas.

Los antipalúdicos rara vez se utilizan en seres humanos solo por sus acciones gametocidas.

Esporonticidas. Evitan o inhiben la formación de oocistos y esporozoitos palúdicos en mosquitos infectados, un ejemplo es la cloroquina. Los antipalúdicos no se utilizan en seres humanos para este fin (Tabla 27.16).

Las drogas antimaláricas también se dividen en los siguientes grupos químicos:

1. Hidroximetilquinoleínas: quinina y mefloquina (alcaloides de la chinchona).
2. Acridinas: quinacrina, mepacrina y floxacrina.
3. Las 4-aminoquinoleínas: cloroquina, anodiaquina e hidroxicloroquina.
4. La 8-aminoquinoleínas: primaquina.
5. Diaminopirimidinas: pirimetamina y trimetoprim.
6. Diguanidas: cloroguanida, clorproguanil, cicloguanil y proguanil.
7. Hidroximetilfenantrenos: halofantrina.
8. Sesquiterpenolactonas: artemisina, arremeter y artesunato sódico.
9. Antibióticos: tetraciclina, doxiciclina, nimociclina, clindamicina, sulfadoxina y sulfadiazina.
10. Nuevos medicamentos: atovacuona, hidroxipiperaquina, dabequina y menoctona.

Mecanismo de acción de las drogas antipalúdicas. El mecanismo de acción de los antimaláricos no se ha definido en su totalidad. Para explicar en parte esto, se dividen en:

Los inhibidores de la síntesis del ácido desoxiribonucleico y el ácido ribonucleico. Aquí se encuentran los alcaloides de la chinchona, las aminoacridinas y los derivados de las aminoquinolinas. Entre ellos existen semejanzas en sus estructuras químicas esenciales y actúan inhibiendo la incorporación del fosfato en los ácidos ADN y ARN sobre los parásitos en su fase de crecimiento. También se ha observado la interferencia en la síntesis de ciertas enzimas indispensables para la vida del parásito, como son la 6-fosfofructoquinasa y la citocromo-c-reductasa.

Los inhibidores del ácido fólico. En su fase eritrocítica, los parásitos son incapaces de utilizar el ácido fólico preformado y, por lo tanto, necesitan sintetizarlo a partir del PABA, las sulfonamidas actúan simplemente como antagonistas competitivos.

Las diaminopirimidinas y las diguanidas son inhibidores de la dihidro-folato reductasa del ácido fólico. La reductasa del ácido fólico tanto en el hombre como en el parásito, para la transformación del ácido fólico, este último es esencial en la síntesis de las bases de ácidos nucleicos. El hombre aunque no puede sintetizar el ácido fólico, lo obtiene de la alimentación y luego lo transforma en ácido folínico. Puede también utilizar ácido folínico preformado procedente de los alimentos o como suplemento nutritivo. En cambio el parásito no puede utilizar el ácido folínico de la naturaleza, pues su única fuente es el derivado del ácido fólico que él sintetiza; por esta razón la administración de drogas que inhiben la reductasa del ácido fólico interrumpen el metabolismo del parásito y no perjudican el de las células humanas (Tabla 27.17).

Tabla 27.16. Relación de fármacos antipalúdicos y el ciclo de vida del parásito

	Esquizonticida hístico (P)	Esquizonticida hístico (R)	Esquizonticida hemático	Gametocida	Esporonticida
Fármacos					
Artemisina			X		
Cloroquina			X	X	X
Cloroguanida	X		X		X
Halofantrina			X		
Mefloquina			X		
Pirimetamina	X	X	X		
Primaquina	X	X		X	X
Quinina			X	X	
Quinidina			X		
Sulfonamidas			X		
Tetraciclinas			X		

Tabla 27.17. Posibilidad de acciones de los antipalúdicos

Antipalúdicos	Posibilidad de acciones bioquímicas relevantes
Cloroquina	Fijación de ADN, neutralización lisosomal y fijación de hematoporfina
Primaquina	Su metabolito quinolina quinona es un oxidante
Quinacrina	Fijación de ADN e inhibición de membrana
Quinina	Fijación de ADN y fijación de membrana

Tratamiento del paludismo

Para el tratamiento de la malaria es necesario tener en cuenta varios aspectos:

1. La especie de *Plasmodium* presente en el enfermo.
2. Etapa del ciclo de vida que puede ser influenciada por cepas.
3. Susceptibilidad de la cepa del parásito a la droga que se desea administrar.
4. Costo y disponibilidad local de las drogas antimaláricas.

Clasificación del tratamiento

De manera general, existen 3 tipos de tratamientos antimaláricos:

Preventivo. Cuando las personas se trasladan de áreas endémicas a áreas no endémicas, utilizando esquizonticidas hemáticos como cloroquina, de acción rápida o fansidar, de acción lenta. Se empieza 2 semanas antes de irse y se mantiene por 2 años en ese país, bisemanal.

Las residentes en zonas en las que el paludismo es endémico tienen un nivel más elevado de *Plasmodium falciparum* en sangre durante la primera mitad de su primer y segundo embarazos. La enfermedad contribuye a la anemia prenatal y retrasa el crecimiento fetal en especial en madres primíparas. Se cree que estos efectos dañan tanto a la madre como al bebé, por lo que con frecuencia se recomiendan intervenciones que prevengan o supriman los efectos del paludismo. Aunque no se ha encontrado evidencia directa de que las medidas de prevención o tratamiento sistemático del paludismo durante el embarazo proporcionen como resultado una disminución en la mortalidad materna o infantil, al compararseles con el tratamiento inmediato de enfermedades sintomáticas o anemia en el período antenatal.

Supresito. Es quitarle los síntomas al paciente, no curarlo porque vive en un área endémica y se volverá a infectar muy rápidamente; esto se hace solamente con esquizonticidas hemáticos.

Por ejemplo en el ataque agudo de *Plasmodium falciparum* se debe administrar cloroquina a 25/kg de droga base, al inicio 10 mg/kg, a las 6 h 5 mg/kg, a las 24 h 5 mg/kg y a las 48 h 5 mg/kg.

Radical (profiláctico y curativo). Paciente que viene de un área endémica a un área no endémica. Aquí sí hay que utilizar la combinación de esquizonticidas de acción hemática e hística.

Profiláctico. Si en el chequeo al viajero se detecta la gota gruesa negativa se da un tratamiento quimioprofiláctico aunque no tenga síntomas.

El uso de antipalúdicos varía de unas zonas a otras dependiendo de la resistencia desarrollada a unos u otros fármacos. La OMS diferencia 3 áreas palúdicas en las que la profilaxis a utilizar varía, estableciendo: zona A, zona B y Zona C.

Zona A. Áreas con riesgo bajo y estacional. En muchas zonas no existe riesgo. El *Plasmodium falciparum* está ausente o es sensible a la cloroquina. La profilaxis recomendada es cloroquina o ninguna, si el riesgo es muy bajo.

Zona B. Áreas con riesgo bajo en la mayor parte de las zonas. Zonas en las que se aísla *Plasmodium falciparum* con baja resistencia a la cloroquina y en los que la asociación de proguanil a la cloroquina confiere cierta protección y atenúa la gravedad de la enfermedad si aparece a pesar de la profilaxis. La profilaxis recomendada es cloroquina más proguanil, mefloquina o ninguna si el riesgo es muy bajo.

Zona C. Áreas con presencia de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina y con riesgo elevado en determinadas épocas del año. La profilaxis recomendada es mefloquina. En las zonas fronterizas de Camboya, Myanmar y Tailandia se recomienda doxiciclina, debido a las resistencias presentadas a la mefloquina. La doxiciclina es, asimismo, el fármaco de segunda elección en caso de no ser posible la administración de mefloquina. La tercera elección es cloroquina + proguanil.

Los medicamentos para la quimioprofilaxis deben ser seguros porque se administran a personas sanas por períodos prolongados. También deben tener vida media sérica prolongada de modo que su administración no sea muy frecuente. Basados en estos criterios, la cloroquina es un medicamento excelente en áreas sin *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina. Debe ser tomado con la comida, a la misma hora y el mismo día de la semana. Es el único fármaco quimioprofiláctico seguro para embarazadas, durante la lactancia y no causa toxicidad retiniana a las dosis que se utilizan para quimioprofilaxis antipalúdica. Sin embargo, se le recomienda a la embarazada que se abstenga de viajar a áreas palúdicas debido a las dificultades asociadas al tratamiento y al riesgo de que el feto contraiga malaria.

Para áreas con *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina se recomienda como quimioprofilaxis la mefloquina, aunque ha aparecido resistencia a este fármaco en el sudeste de Asia, es un profiláctico extensamente empleado que tiene la conveniencia de una sola dosis semanal. Una alternativa es la doxiciclina, es el mejor agente profiláctico antimalárico a utilizar en áreas de alto riesgo como Asia Sur-Oriental. No debe ser utilizado en niños menores de 8 años, ni en embarazadas, ni durante la lactancia y se recomienda no tomarlo por más de 3 meses sin hacer una revisión médica. Se plantea que puede ser utilizado la combinación atovaquona más proguanil y cloroguanida (Tabla 27.18).

Curativo. Cuando se le hace una gota gruesa y es positiva, sintomático o no. Hay que dar esquizonticida hístico y hemático.

Si el paciente viene de un área donde no está reportada la resistencia, se puede utilizar la cloroquina.

Pero para implantar estos tratamientos hay que tener en cuenta lo siguiente:

1. *Plasmodium falciparum* no complicado y resistente (Tabla 27.19).
2. *Plasmodium falciparum* no complicado no resistente (Tabla 27.19).
3. *Plasmodium falciparum* complicado y resistente (Tabla 27.20).
4. *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*, teniendo en cuenta también si hay resistencia a la cloroquina (Tabla 27.21).

La mayoría de las cepas de *Plasmodium vivax* siguen siendo sensibles a la cloroquina, pero se han reportado cepas resistentes. La cloroquina elimina las etapas eritrocitarias del parásito pero no tiene efecto sobre las etapas exoeritrocitarias en el hígado. Es necesario dar un curso de primaquina para la curación radical después de la cloroquina. De lo contrario el paciente puede presentar recaídas varias semanas o meses después del ataque original. Se administra cloroquina a iguales dosis: 4 tabletas de cloroquina el primer día, 3 el segundo día y 3 el tercer día. Se le asocia primaquina, una tableta diaria por 14 días. Primero se debe hacer una glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, si tiene un déficit ligero, se le dan las primeras dosis y se observa si el paciente presenta coluria. Si se decide no indicar la primaquina hay que vigilar la presencia de recaídas por hipnozoitos, si esto sucediera se administra cloroquina 5 mg/kg semanal por 1 año.

Se ha encontrado relativa resistencia de *Plasmodium vivax* a la primaquina en Nueva Guinea, en este caso se puede aumentar la dosis de primaquina. En caso de una recaída se repite el tratamiento con cloroquina y primaquina. Pueden ocurrir hasta 3 recaídas antes de que el parásito se elimine por completo. La combinación atovacuona más proguanil (malarone) se puede también utilizar para tratar la malaria por *Plasmodium vivax* pero de todas formas se necesita primaquina para eliminar las formas hepáticas. Para *Plasmodium malariae* y *Plasmodium ovale* no es necesario dar primaquina.

Tabla 27.18. Profilaxis del paludismo

Fármaco	Dosis	Comentario
Viajeros a donde no hay resistencia a la cloroquina		
Cloroquina o hidroxicloroquina	5 mg/kg base 1 vez por semana, 2 semanas antes de salir y por 4-6 semanas después del regreso	La cloroquina es altamente eficaz. Debe darse semanalmente mientras dure el embarazo
Viajeros a donde haya resistencia a la cloroquina*		
Mefloquina	250 mg 1 vez a la semana antes de salir y 4-6 semanas después del regreso	*Fármaco de elección*. No dar a las personas que viajen a Tailandia
Doxiciclina	100 mg 1 vez al día y 2 días antes, y todo el tiempo, y 4 semanas después del regreso	Produce diarreas y moniliasis vaginal. No darlo en embarazadas y en niños menores de 8 años
Para prevenir recaídas por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*		
Primaquina	2 últimas semanas de regreso o al finalizar la estancia en zonas endémicas 0,3 mg/kg por 14 días	A veces se requieren dosis altas (30 mg base) en Sudeste de Asia y América del Sur. No indicar durante el embarazo

* Se utiliza cloroquina en estas áreas, porque también hay otras especies. Se recomienda cloroquina más fansidar 1 tableta semanal excepto en alérgicos a la sulfa, embarazadas y niños menores de 2 años. Por los efectos adversos importantes se recomienda en casos de largo tiempo de visita en zonas de transmisión intensa y alta resistencia, si es por un tiempo menor o igual a 3 semanas se puede usar dosis única de fansidar.

Tabla 27.19. Tratamiento del paludismo no complicado causado por *Plasmodium falciparum*

Fármaco	Dosis	Comentario
Resistente		
Sulfato de quinina + fansidar (sulfadoxina/ pirimetamina)	25-30 mg/kg/días divididos en 3 dosis Adultos: 3 tabletas únicas, o 3 ámpulas únicas. Puede darse solo	Si se adquirió en Tailandia o en bases del Amazonas dar por 7 días. Como fansidar produce una gran cantidad de gametocitos se debe asociar la primaquina, 1 tableta diaria por 3-5 días para hacer desaparecer estos
Quinina + tetraciclina o clindamicina o doxiciclina	1 tableta cada 6 h por 7 días 900 mg 3 veces al día por 3 días o 10 mg/kg 2 veces al día por 5 días 2 mg/kg 2 veces al día por 7 días	
Quinina + pirimetamina + Sulfadiacina	25 mg/kg en 3 dosis por 3 días 1 tableta 2 veces al día por 3 días 500 mg 2 veces al día por 5 días o 100-200 mg/kg/día	El uso de la pirimetemina se limita al tratamiento supresor del paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina en zonas de África en que no ha surgido plenamente la resistencia a los antifolatos
Fansidar + mefloquina o anodiaquina	25 mg/kg base por 3 días	
No resistente		
Fosfato de cloroquina	25 mg/kg base por 3 día; o 10 mg/kg base de inicio, a las 6 h 5 mg/kg base, a las 24 h 5 mg/kg base y a las 48 h 5 mg/kg base	Controla rápidamente los síntomas clínicos y la parasitemia de los ataques palúdicos agudos. Los pacientes se tornan afebriles en términos de 24 a 48 h de haber recibido dosis terapéuticas
Halofantrina	500 mg cada 6 h por un día dividido en 3 veces (1 500 mg/día), repetir a la semana sobre todo en los no inmunes	Puede usarse en casos resistentes y no resistentes. Hay cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a quinina y a mefloquina que pueden mostrar una menor sensibilidad *in vitro* a la halofantrina y el mecanismo de resistencia a los parásitos a los 3 antipalúdicos quizá sea idéntico
Mefloquina	750 mg de inicio, 500 mg a las 8 h y 250 a las 24 h 15-25 mg/kg	

El ataque palúdico debe ser considerado como una urgencia médica, en particular en individuos no inmunes o niños de corta edad. El médico no debe esperar que se corrobore un diagnóstico parasitológico definitivo en tales pacientes, porque su estado clínico puede sufrir deterioro a muy corto plazo. Sin embargo, el cuadro clínico inicial puede ser atípico y en los frotis sanguíneos "de gota gruesa" quizá no se identifiquen plasmodios en las etapas iniciales de la infección.

Los pacientes con parasitemias de 5 % o mayor (25 000 parásitos en sangre) tiene mayor riesgo de paludismo grave y además del tratamiento antipalúdico estándar deben, considerarse medidas más heroicas como exsanguíneotransfusión, si no mejoran en el transcurso de las 12 a 24 primeras horas de tratamiento.

Es importante la vigilancia de la glucemia, la hipoglucemia es causa común de coma y la quinina y la quinidina estimulan directamente la liberación de insulina de las células pancreáticas beta.

En el paludismo cerebral están contraindicados los esteroides debido a que prolongan el coma.

Las 3 principales etapas del parásito en el hombre son antigénicamente diferentes, para obtener una vacuna que tenga éxito tal vez será necesario incluir cuando menos 3 antígenos del parásito (esporozoitos, merozoito y gametocito). Una vacuna que no tenga 100 % de efectividad pero que limite la magnitud de la parasitemia tendrá efectos notables en la supervivencia. La morbilidad y mortalidad graves se relacionan con parasitemias elevadas.

Tabla 27.20. Tratamiento del paludismo complicado causado por *Plasmudium falciparum*

Fármaco	Dosis	Comentarios
No resistente		
Clorhidrato de quinina	Adulto: 20-25 mg/kg base en 24 h. Dar 600 mg diluidos en 300 o 500 cc de solución salina, glucosa o plasma. Se pasa lento en 1 h o 2-4 h. Luego 600 mg en 300 o 500 cc cada 8 h a las 8 h Niños: 20-25 mg/kg en 24 h, mitad en 1 h (2-4 h) e igual mitad cada 6-8 h	Se pudiera calcular la dosis en base a 10 mg/kg. Dosis máxima 1800 mg en 24 h o 600 mg en 24 h si hay insuficiencia renal aguda
Clorhidrato de cloroquina	200 mg intramuscular cada 6 h. Máximo 900 mgen 24 h	Solo administrar en adultos. Al mejorar pasar a la vía oral
Resistente*		
Clorhidrato de quinina	Igual forma de administrar	
Gluconato de quinidina	10 mg/kg base, intravenosa lenta en 1-2 h, seguir infusión constante	Se puede administrar 0,02 mg/kg base por minuto controlando por monitoreo. Máximo 72 h con ella. Detener si: QT > 0,6 s, QRS> 50 % e hipotensión
Artesunato	2 mg/kg el primer día, 1 mg/kg por día por 3 días no más de 7 días. Vía de administración intramuscular o intravenosa	Se utiliza si hay resistencia a la quinina en áreas de poliquimioresistencia (zonas fronterizas del norte de Tailandia). Hasta que pueda usarse otro como la mefloquina (dosis única de 1 500 mg). Suele usarse con otras drogas
Artemether	4 mg/kg, i.m. y luego 2 mg/kg i.m. cada 8 h no más de 3 días	

* Pueden usarse como complementarios: cotrimoxazol, tetraciclina, doxiciclina y clindamicina. Se realiza la exanguineotransfusión si el paludismo es muy severo con alteraciones mentales y con parasitemia aproximadamente de 50 % o más.

Tabla 27.21. Tratamiento del paludismo causado por *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*

Fármaco	Dosis	Comentario
Fosfato de cloroquina + fosfato de primaquina	Adulto: 1 tableta diaria por 14 días Niños: 0,3 mg/kg base en 14 días	Se ha descrito resistencia a la primaquina por el *Plasmodium vivax* en Papua Nueva Guinea y Oceanía
Mefloquina o halofantina + primaquina	15-25 mg/kg, dosis única 750 mg de inicio, 500 mg a las 8 h y 250 mg a las 24 h 52,6 mg diarios por 28 días	Se indican si es resistente a la cloroquina

Drogas antipalúdicas

Historia

La quinina, el principal alcaloide de la cinchona, es el primer compuesto conocido para el tratamiento del paludismo. Durante casi 2 siglos se usó en medicina como polvo, extracto o infusión. En 1820 se aísla la quinina y se acepta rápidamente su uso. En 1934 los alemanes descubrieron la actividad antipalúdica de la cloroquina. Durante la Segunda Guerra Mundial se inicia una investigación antipalúdica en la cual se identifican varios compuestos. La cloroguanida (proguanilo) surgió en 1945 como un producto de la investigación antipalúdica en Gran Bretaña. En 1946 fue identificada la actividad antipalúdica de la mefloquina y se examina la primaquina, que luego demostró su actividad antipalúdica. En 1952 se encontró la diaminopiridina más activa contra los plasmodios que infectan al hombre, la pirimetamina. En los últimos 20 años se han empleado ampliamente 3 drogas, mefloquina, holofantrina y artemisina. Esta última es una nueva estructura química extraída de la hierba china *Artemisa annua*, conocida popularmente en este país como

ginghao que fue utilizada por muchos años por los chinos como tratamiento tradicional para la fiebre y la malaria. Su desarrollo comenzó en 1971 y las recomendaciones para su uso fueron en 1993. Esta droga es ampliamente usada en el sureste de Asia y en otras partes del mundo. Existe la posibilidad de que compuestos similares a la artemisina, con actividad antimalárica, estén presentes en otras especies de artemisia.

Artemisina

Este compuesto tiene utilidad en el tratamiento de la malaria severa causada por *Plasmodium falciparum*, especialmente para las cepas resistentes a la cloroquina, es barata y eficaz.

En muchos países asiáticos y africanos (pero no en EE.UU.) está autorizado el uso de los compuestos relacionados con la artemisina, como el artémeter y el arteéter. No se ha establecido en ensayos clínicos controlados con asignación al azar el mejor derivado, vía de administración, dosis y pauta de tratamiento. Son esquizonticidas en sangre de corta duración, que actúan más rápidamente que la quinina frente a *Plasmodium falciparum* y necesitan varios días de uso repetido, preferiblemente combinados con una dosis de mefloquina para impedir la recrudescencia. De particular relevancia pediátrica son los preparados de artemisina en supositorio.

Los resultados de los estudios clínicos permiten concluir que los fármacos derivados de la artemisina no son peores que la quinina en la prevención de muertes por malaria severa. De acuerdo con las evidencias disponibles, la combinación de los derivados de artemisina con un antimálarico de acción más prolongada, como la mefloquina o la sulfadoxina-pirimetamina, reduce la tasa de recrudecencia y posiblemente podría retrasar el desarrollo de resistencia a los derivados de la artemisina. Sin embargo, debe ser considerado el riesgo de potenciar reacciones neurológicas con mefloquina tras la malaria severa. La prolongación del coma con el artémeter y el incremento en las convulsiones comparado con quinina indica la necesidad de una investigación activa acerca de los efectos adversos neurológicos de los derivados de la artemisina en humanos con malaria cerebral.

Farmacocinética. Este compuesto tiene poca solubilidad en el agua y en las grasas. Para mejorar la solubilidad se han sintetizado varios compuestos, de los cuales los más estudiados desde el punto de vista farmacológico y toxicológico son el éter metílico o artémeter, que se administra en solución oleosa por vía i.m. y el derivado hemisuccinato que es el artesunato de sodio, el cual es hidrosoluble.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Con el artémeter se han encontrado pocas reacciones secundarias y cuando se presentan son poco intensas como fiebre y reticulopenia transitoria, también se ha informado que ocasionalmente puede haber aumento ligero de las transaminasas. Los derivados de la artemisina se pueden administrar en el segundo y tercer trimestres del embarazo. No se recomienda en el primer trimestre.

Cloroquina

Es muy eficaz contra las formas eritrocíticas de *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y cepas de *Plasmodium falciparum*. Ejerce actividad contra gametocitos, excepto contra los de *Plasmodium falciparum*. Utilizada par tratar la amebiasis hepática.

Farmacocinética. Se absorbe adecuadamente desde las vías gastrointestinales, y en forma rápida de sitios de aplicación i.m. y s.c. Tiene un secuestro intenso en tejidos y, en particular, hígado, bazo, riñones, pulmones, tejidos que contengan melanina y, en menor extensión en el cerebro y la medula espinal. La depuración renal constituye la mitad de su eliminación sistémica total y la excreción aumenta al acidificar la orina.

Dada su unión extensa a tejidos se necesita una dosis inicial de saturación para lograr cifras plasmáticas eficaces. Después de la administración parenteral junto con la salida lenta de cloroquina desde un pequeño compartimiento central puede ocasionar concentraciones altas en plasma potencialmente letales, por un lapso transitorio. Por tal razón la cloroquina se administra en forma lenta por goteo i.v. constante o en fracciones pequeñas, por vía s.c. o i.m.

El fármaco es más inocuo si se le ingiere porque las velocidades de absorción y distribución guardan mayor semejanza. La vida media terminal es de 30 a 60 días y es posible detectar huellas del medicamento en la orina años después de haber sido administrado con fines terapéuticos.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La cloroquina puede proporcionarse inocuamente por vías parenterales a comatosos o individuos que vomitan mientras no puedan recibir el medicamento por v.o. En niños comatosos el fármaco se absorbe adecuadamente y es eficaz después de introducirlo por sonda nasogástrica.

La cloroquina a dosis apropiadas es un fármaco extraordinariamente inocuo (seguro). La toxicidad

aguda por ella suele surgir cuando se administran dosis terapéuticas o altas con demasiada rapidez por vías parenterales. Las manifestaciones tóxicas afectan fundamentalmente al aparato cardiovascular y comprende hipotensión, vasodilatación, supresión de la función miocárdica, anormalidades electrocardiográficas y al final, paro cardíaco.

Las dosis que exceden de 5 g por v.p. suelen ser letales. El tratamiento inmediato a base de ventilación mecánica, adrenalina y diazepam pueden salvar la vida.

Las dosis orales de cloroquina contra un ataque palúdico pueden ocasionar alteraciones gastrointestinales, cefaleas leves transitorias, alteraciones visuales y urticaria. La administración duradera de dosis supresoras a veces causan efectos adversos como cefalea, visión borrosa, diplopía, erupciones cutáneas liquenoides, aclara el color del cabello, ensanchamiento del intervalo QRS y anormalidades de la onda T. Todas las complicaciones anteriores suelen ser leves y desaparecen poco después de interrumpir el fármaco.

Se han señalado casos infrecuentes de hemólisis y discrasias sanguíneas. También puede manchar el lecho ungueal y las mucosas.

Las dosis diarias altas (250 mg) ocasionan ototoxicidad y retinopatía irreversible. Esta última quizá depende de la acumulación del fármaco en tejidos con abundante melanina.

En niños y lactantes se han registrado muertes y por ello se aconseja no superar la dosis de 5 mg. Puede precipitar un ataque agudo de psoriasis. Si aparecen alteraciones hematológicas el tratamiento debe ser suspendido. No usar en embarazadas a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. La lactancia debe suspenderse. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la cloroquina, pacientes con patologías oftalmológicas y en hepatopatías.

La sensibilidad a las drogas está dada por la eliminación de las formas asexuadas dentro de los 7 días de iniciado el tratamiento, sin una recrudescencia subsecuente. Siempre hay que esperar para la acción de la cloroquina 7 días contados a partir del primer día de iniciado el tratamiento.

Cloroguanida (proguanil)

Por intervención de su metabolito activo (cicloguanil), posee actividad profiláctica y supresiva causal en el paludismo causado por *Plasmodium falciparum* inducido por esporozoitos; de esta forma controla adecuadamente el ataque agudo y suele erradicar la infección. También suprime los ataques agudos de paludismo por *Plasmodium vivax* pero dado que no ataca las formas exoeritrocíticas de dicho plasmodio, poco después de interrumpir el uso del fármaco suelen surgir formas eritrocíticas.

Farmacocinética. La cloroguanida después de ingerida se absorbe con lentitud en tubo digestivo pero lo hace de manera adecuada. La vida media en plasma es de unas 20 h o más según la vida del metabolismo.

La cloroguanida se oxida hasta generar 2 metabolitos. Uno de estos, la triazina (cicloguanil), es activo. Si se emplea un régimen de dosis de 200 mg/día, los metabolizadores extensos presentan valores plasmáticos del metabolito activo muy por arriba del margen terapéutico, en tanto que los metabolizadores lentos tal vez no los presenten. De 40 a 60 % de la cloroguanida absorbida se excreta por la orina, como metabolito o fármaco original.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La cloroguanida, a dosis profiláctica de 200 a 300 mg/día, ocasiona pocos efectos adversos excepto náuseas y diarreas ocasionales. Dosis grandes (1 g al día o más) pueden causar vómito, dolor abdominal, diarrea, hematuria y aparición transitoria de células epiteliares y cilindros en la orina. Después de una sobredosis grande accidental o deliberada (15 g inclusive), se logra recuperación completa. La cloroguanida se considera inocua para administrar a embarazadas.

Diaminopiridinas

Incluye la pirimetamina y la combinación antifolato (fansidar) de pirimetamina con sulfadoxina, una sulfonamida de larga acción. Inhibe una vía metabólica esencial de la síntesis de ácido fólico del protozoo (antifolatos).

En áreas donde hay un uso deliberado o extenso del fármaco puede surgir resistencia a la pirimetamina.

En cepas de *Plasmodium falciparum* se han identificado diferentes mutaciones que producen cambios en un aminoácido, de los que depende la resistencia a la pirimetamina.

Farmacocinética. Por v.o. se absorbe de forma lenta y completa. Se acumula en riñones, pulmones, hígado y bazo. Se elimina con lentitud y su vida media en plasma es de 80 a 95 h. Tiene excreción por la leche materna.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Las dosis de pirimetamina sola como antipalúdico ocasionan poca toxicidad salvo en casos infrecuentes de erupciones cutáneas y depresión hematopoyética. Las cantidades excesivas generan una anemia megaloblástica similar a la de la deficiencia de ácido fólico, que involuciona fácilmente

al interrumpir el uso del fármaco o con la administración de ácido folínico. La pirimetamina a dosis muy altas es teratogénica en animales, pero no hay pruebas de que tenga dicha propiedad tóxica en seres humanos.

Las sulfonamidas son las que generan la toxicidad que surge con la administración conjunta de estos antifolatos. La combinación pirimetamina-sulfadoxina no se recomienda como profilaxis antipalúdica porque 1: 5 000 o 1: 8 000 personas presentan reacción cutánea graves y a veces mortales, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johson y necrolisis epidérmica tóxica. Esta combinación también ha ocasionado reacciones del tipo de la enfermedad del suero como urticaria, dermatitis exfoliativa y hepatitis. La pirimetamina-sulfadoxina está contraindicada en personas con reacciones previas a sulfonamidas, mujeres que lactan y niños menores de dos meses de edad.

Halofantrina

Actúa contra la fase eritrocítica asexuada de cepas de *Plasmodium falciparum* sensibles a cloroquina, resistentes al mismo fármaco y a múltiples medicamentos.

Farmacocinética. No se distribuye para uso parenteral de modo sistemático por su poca hidrosolubilidad, esta propiedad también explica la absorción lenta e irregular a dosis superiores a 500 mg después de ingerido el producto. La biodisponibilidad de este fármaco aumenta notablemente por el consumo de alimentos grasos.

Es metabolizada, dando lugar a un metabolito con importante actividad antipalúdica. Por su absorción irregular las características farmacocinéticas son variables. El $t_{½}$ varía de 10 a 90 h. Este valor es impredecible y depende en gran medida de la presentación o formulación, dosis y el plan posológico utilizado, así como del origen étnico, de la dieta y las enfermedades del paciente.

Así cuando el sujeto no mejora, por lo común significa que hay biodisponibilidad insatisfactoria. La presentación de la holofantrina para uso i.v., casi siempre elimina el problema de absorción variable del medicamento y disminuye el peligro de cardiotoxicidad.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La holofantrina es tolerada de manera satisfactoria. Pueden aparecer náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, prurito y erupciones.

La holofantina dada a valores terapéuticos prolonga el intervalo QT por un mecanismo dependiente de la concentración. Las dosis altas o la mayor biodisponibilidad pueden causar arritmias ventriculares e incluso la muerte. Los resultados de estudios en animales recomiendan no utilizarla en embarazadas o mujeres que lactan. Está contraindicada en niños menores de un año.

Se ha visto con su administración muerte súbita. No se recomienda darlo en enfermos con arritmias cardíacas.

Mefloquina

En la actualidad se recomienda para usar sola o de manera exclusiva en la profilaxis y quimioterapia del paludismo resistente a cloroquina y a múltiples compuestos. Muy eficaz como esquizonticida.

Farmacocinética. La mefloquina se emplea por v.o. porque los preparados parenterales causan reacciones locales intensas. Una vez ingerida se absorbe de manera satisfactoria, proceso estimulado por la presencia de alimento. Posee extensa circulación enterohepática, se distribuye de forma amplia fuertemente unido a proteínas plasmáticas (98 %), se elimina con lentitud y con $t_{½}$ terminal de unos 20 días. Se excreta más bien por heces y bilis, solo cantidades muy pequeñas aparecen en la orina.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Fármaco bien tolerado. Se advierte a menudo reacciones adversas como náuseas, vómito tardío, dolor abdominal, diarreas, disforia y mareos que muestran con frecuencia relación con la dosis y que desaparecen de modo espontáneo y a veces es difícil diferenciarlas del cuadro clínico del paludismo.

Los signos de toxicidad en SNC se observan en casi la mitad de las personas que reciben el fármaco: mareos, ataxia, cefalea, alteraciones de la función motora o en el nivel de conciencia, perturbaciones visuales y auditivas que desaparecen espontáneamente y suelen ser leves.

Son infrecuentes las reacciones neuropsiquiátricas intensas como desorientación, convulsiones, encefalopatía, diversas manifestaciones neuróticas y psicóticas, suelen ser reversibles una vez que se interrumpe el uso del fármaco y con tratamiento sintomático. Debido a que la mefloquina posee vida media larga, los efectos indeseables pueden presentarse tardíamente (a las 2 o 3 semanas) también las dosis elevadas influyen en la incidencia de algunos efectos secundarios.

Es teratogénica en animales a dosis altas, se debe evitar su uso en la embarazada y en niños menores de 2 años o 15 kg. No se debe administrar hasta pasadas 12-24 h en pacientes que están recibiendo quinidina o quinina; por la similitud estructural con la quinina se potencian las reacciones adversas. En pacientes que operan maquinarias o conducen vehículos, no se acon-

seja llevar a cabo estas tareas hasta 3 semanas después de haber recibido la última dosis del fármaco. Está contraindicado en psicópatas, epilepsia, desequilibrios neuropsiquiátricos, enfermedades que cursan con convulsiones, insuficiencia hepática o renal severa, pacientes con cardiopatías o arritmias de conducción.

Primaquina

Destruye las fases hepáticas tardías y las formas tisulares latentes de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* y por ello posee gran utilidad clínica para la cura radical del paludismo recidivante.

Farmacocinética. La primaquina ocasiona hipotensión intensa después de su administración parenteral, y por ello se utiliza mejor la v.o. La absorción en el tubo digestivo es casi completa. Las concentraciones máximas se alcanzan entre 4y 6 h de su administración.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Es bastante inocua en sujetos de raza blanca a dosis terapéuticas usuales. Dosis mayores causan a veces molestias epigástricas y abdominales leves o moderadas en algunos sujetos, las cuales suelen desaparecer si se ingiere el fármaco con los alimentos.

Son menos comunes la anemia leve, cianosis (metahemoglobinemia) y leucositosis. Complicaciones infrecuentes del tratamiento son granulocitopenia y agranulocitosis y casi siempre son causadas por dosis excesivas, la HTA, las arritmias y síntomas atribuibles al SNC.

En los individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, defecto ligado al cromosoma X y que se presenta en personas de raza negra, se puede producir fundamentalmente hemólisis intravascular aguda. Puede tener también efecto sobre la médula ósea y causar leucopenia, anemia y cianosis por metahemoglobinemia. En casos severos es necesario poner transfusión de sangre.

La primaquina no se debe administrar en embarazadas y en niños menores de 4 años por el riesgo de hemólisis. Tampoco cuando hay riesgo de granulocitopenia, incluyendo artritis reumatoidea y lupus eritematoso y en general cuando existan daños hematológicos.

Quinina

Es el esquizonticida eritrocítico prototípico para el tratamiento supresor y la cura del paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina y a múltiples fármacos administrándose de modo simultáneo con una sulfamida o la tetraciclina para reforzar la acción de la quinina.

Desarrolla además efecto hipotérmico en sujetos febriles con producción de termólisis, pérdida de calor al actuar sobre el centro termorregulador.

Farmacocinética. Se absorbe muy rápido por v.o., es degradada extensamente (solo 5 % se excreta inalterada en la orina). Se une en alto grado a proteínas plasmáticas y se excreta a doble velocidad en la orina ácida en comparación con la alcalina. Tiene $t_{½}$ de 4 a 5 h, las concentraciones máximas se alcanzan de 1 a 3 h de administrado el fármaco. Esta droga alcanza en el LCR solo de 2 a 5 % de la concentración plasmática, atraviesa la barrera placentaria y ocasiona daños al feto.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Si se administra repetidamente a dosis terapéuticas completas surge un *conjunto* característico de síntomas que dependen de la dosis llamado cinconismo. En la forma leve, hay zumbidos de oídos, cefalalgia, náuseas y perturbaciones visuales. Si se continúa el uso del medicamento o después de administrar dosis únicas grandes pueden surgir manifestaciones gastrointestinales, cardiovasculares y dérmicas.

Incluso a dosis terapéuticas pueden causar hiperinsulinemia e hipoglucemia profunda por sus efectos estimulantes potente en las células pancreáticas Beta, complicación que puede ser grave.

Las expresiones usuales de la hipersensibilidad a la quinina son hiperemia, prurito y erupciones cutáneas, fiebre, molestias gástricas, disnea, zumbido en los oídos y perturbaciones visuales; la forma más común es la hiperemia extrema de la piel, acompañada de prurito intenso y generalizado. Con menor frecuencia surgen hemoglobinemia y asma por quinina.

La quinina puede ocasionar hemólisis leve, en ocasiones sobre todo en sujetos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Las soluciones parenterales de quinina son fuertemente irritantes y por ello no se deben aplicar por vía s.c., las soluciones concentradas pueden causar abscesos si se inyectan por vía i.m. o tromboflebitis por goteo i.v. La absorción de quinina en vías gastrointestinales puede ser retardada por antiácidos que contengan aluminio. La cimetidina disminuye la eliminación de quinina por los riñones y se aumenta con la acidificación de la orina.

Debe suspenderse si aparece cualquier evidencia de hipersensibilidad. La lactancia se suspende si la madre debe recibirla. No usar en mujeres embarazadas, es teratogénica y puede causar aborto. Está contraindicada en pacientes hipersensibles, en pacientes que posean deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y en

pacientes con neuritis óptica o tinitus. Dosis de 2 a 8 g puede causar la muerte.

Fármacos antibacterianos en la quimioterapia antipalúdica

Sulfonamidas

Es esquizonticida eritrocítico de acción lenta y más activos contra *Plasmodium falciparum* que contra *Plasmodium vivax*. Se usa junto con la pirimetamina para mejorar su acción contra parásitos palúdicos.

Tetraciclinas

Estas son, particularmente, útiles en la terapéutica de un ataque palúdico agudo por cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a múltiples fármacos, que también muestran resistencia parcial a la quinina. Su actividad relativamente lenta hace que sea indispensable la administración concomitante de quinina en el control rápido de la parasitemia. Algunas tetraciclinas parecen ser equivalentes, pero por lo regular se recomienda administrar tetraciclina o doxiciclina. Ante los efectos adversos que las tetraciclinas tienen en huesos y dientes, no deben administrarse a embarazadas ni a niños menores de 8 años de edad. Las reacciones de fotosensibilidad o infecciones sobreañadidas fármacoinducidas pueden obligar a interrumpir el tratamiento o la profilaxis con dichos compuestos.

Interacciones. Se mencionan algunas de las interacciones de las drogas antipalúdicas. Quinina. Los antiácidos incrementan de la absorción de la quinina y de la toxicidad; aumenta el efecto de anticoagulantes orales con riesgo de hemorragia; el ácido fólico reduce el efecto de la quinina; la neostigmina causa reversión del efecto farmacológico de la quinina y administrar con precaución la nitroglicerina por la hipotensión postural.

Pirimetamina. Puede aumentar los efectos leucopenicos y trombocitopénicos de los depresores de médula y con antagonistas de los folatos existe la posibilidad de anemia megaloblástica.

Mefloquina. La administración de betebloqueadores, antagonistas calcicos, digitalicos, antidepresivos, quininina y quinidina se pueden desencadenar alteraciones cardiovasculares graves y puede reducir los niveles séricos del ácido valproico (Cuadro 27.3).

Cuadro 27.3. Precauciones para administrar fármacos antipalúdicos

La administración de la cloroquina con demasiada rapidez por v.p. se acompaña de toxicidad. Se debe tener presente las posibles alteraciones del ECG y explorará de forma sistemática síntomas que refieran daño ocular o auditivo
Antes de administrar fansidar (pirimetamina más sulfadoxina) interrogar al paciente para conocer si existen antecedentes de alergia a las sulfonamidas
La biodisponibilidad de la holofantrina aumenta notablemente por el consumo de alimentos grasos. Se debe garantizar la realización del electrocardiograma por las posibles reacciones adversas en el sistema cardiovascular
La absorción de la mefloquina aumenta cuando se administra con alimentos. Se deben buscar posibles reacciones adversas hasta las 2 o 3 semanas luego de finalizado el tratamiento por la vida media larga que posee el fármaco
La primaquina se utiliza mejor por v.o. para evitar hipotensión intensa. Tener presente la probabilidad de reacción de idiosincrasia
La quinina no se debe aplicar por vía s.c. Controlar sistemáticamente los niveles de glucemia cuando se administra este fármaco

Bibliografía

Boletín Epidemiológico Semanal. Bipk@ipk.sld.cu.

Botero, D. y M. Restrepo (1998): Parasitosis humanas. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellin, 3ra. ed.

Fisterra.com/guias 2/malaria htm.

Forna, F. y A.M. Gulmezoglu (2003): "Intervención para el tratamiento de la tricomoniasis en mujeres (Cochrane Review)". The Cocharane Library. Issue 2. Oxford Update Soft Ware.

Garner, P. y A.M. Gulmezoglu (2003): "Prevencion versus tratamiento del paludismo en mujeres embarazadas (Cochrane Review)". The Cocharane Library. Issue 2. Oxford Update SoftwWare.

Goodman and Gilman. (1996): En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México DF, 9na. ed., pp. .

Keith, A.R. y K. Gutiérrez (1999): Pharmacotherapeutics clinical decision-marking in nursing. Editorial W.B Sauders Company, Philadelphia.

Llop, H.A., V.M. Valdes-Dapena y S. Zuazo S. (2001): Microbiología y parasitología médica. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, tomo III.

McIntosh, H.M. (2003): "Derivados de la artemisina para tratar la malaria severa (Cochrane Review)". The Cocharane Library. Issue 3. Oxford Update Software.

Saconato, H, y A. Atallah (2003): "Intervenciones para tratar la esquistosomiasis mansoni (Cochrane Review)". The Cocharane Library. Issue 3. Oxford Update Software.

Villar, J.C., L.A. Villar, J.A. Marin-Neto, S. Ebrahim y S. Yusuf (2003): "Fármacos tripanocidas para la infección crónica asintomática con Trypanosoma cruzi (Cochrane Review)". The Cocharane Library. Issue 3. Oxford Update Software.

Zaat, J.O.M., T.G. Mank y WJ. Assendelft (2003): Fármacos para el tratamiento de la giardiasis (Cochrane Review). The Cocharane Library. Issue 3. Oxford Update Software.



Capítulo 28

Antisépticos y desinfectantes

Juan A. Rodríguez Palacios

Introducción

Los términos antisépticos y desinfectantes comprenden un agente que, en contacto con microbios, inhibe su crecimiento o los mata. Convencionalmente, los agentes usados sobre superficies vivientes son denominados antisépticos, mientras que aquellos usados sobre objetos inanimados son denominados desinfectantes. Existe considerable coincidencia y muchos agentes son utilizados en una u otra vía. Una distinción práctica entre los 2, sobre la base del efecto letal o la inhibición del crecimiento, sería vanal o trivial, porque su acción, a menudo, depende de la concentración del agente. El término microbicida cubre ambas categorías de fármacos.

Conceptos. Esterilización es la eliminación de toda forma de vida incluyendo las formas esporuladas. Desinfección es la eliminación de microorganismos patógenos de materiales inanimados, incluyendo las formas vegetativas de los microorganismos, pero no las esporuladas, siendo los desinfectantes las sustancias químicas que la realizan. Antisepsia es la eliminación de las formas vegetativas de las bacterias de los tejidos vivos, siendo los antisépticos las sustancias químicas que la realizan. Asepsia son las acciones que permiten mantener un medio sin contaminación.

Con base en estos conceptos se puede concluir que el control de la infección en la práctica clínica incluye métodos de esterilización, desinfección y antisepsia, así como las barreras mecánicas a la infección y el mantenimiento de la cadena aséptica, esta es conseguida, evitando que los instrumentos y equipos esterilizados o desinfectados se vuelvan contaminados.

Históricamente, los antisépticos desempeñaron un papel crucial en las victorias tempranas sobre la infección. El primer ejemplo fue la insistencia por Semmelweiss (Viena, 1847) de que los estudiantes que habían realizado autopsias, debían lavarse las manos con un antiséptico antes de las labores de parto. Sin embargo, estos conceptos innovadores que redujeron la mortalidad puerperal, no tuvieron mucha popularidad a pesar de que antes de esta era casi ningún paciente escapaba de la terrible tortura de una herida supurada por meses y aún por años. El nombre de Lister (Glasgow, 1860) está inseparablemente asociado con la introducción de los antisépticos en los salones de operaciones y su éxito en la reducción de la sepsis posoperatoria. Los nombres de Pasteur (1865), Koch (1880) y Ehrlich (1907), están también unidos a la lucha científica contra la infección.

Requisitos que debe cumplir todo antiséptico o desinfectante ideal:

1. Fuerte poder bactericida, esporicida, virucida y fungicida.
2. Buena tolerancia local para la piel humana, mucosas y heridas.
3. Poca toxicidad general cuando por descuido se absorben.
4. No debe ser inactivado por líquidos orgánicos.
5. Sus propiedades fisicoquímicas (estabilidad, solubilidad, rapidez de acción) deben ser apropiadas al uso a que se le destinan.
6. No deben tener acción corrosiva sobre los instrumentos.
7. Deben tener sustantividad (tiempo que permanecen activos en los tejidos).

Mecanismo de acción general:

1. Coagulación y precipitación de proteínas celulares: los compuestos fenólicos son un ejemplo.
2. Daño a las membranas celulares: esto permite la salida del contenido celular y particularmente electrólitos. Los detergentes en particular afectan las membranas celulares.
3. Oxidación de grupos Tiol: muchas enzimas celulares dependen de los grupos SH libres. Cuando estos son oxidados por agentes como los halógenos, el daño a la célula es severo y las células mueren. Los antisépticos son tóxicos para las células en general.

Estos efectos no son específicos para los microorganismos, sino también para las células del huésped. Esto puede limitar el uso de los antisépticos en el hombre a las superficies cuando el epitelio está intacto y a los tejidos duros dentales, que son resistentes al daño químico. Algunos antisépticos pueden ser utilizados para irrigar heridas, pero deben ser usados en solución diluida y solamente si ellos no tienen efectos tóxicos si son absorbidos. Muchos antisépticos pueden perder su efectividad por precipitación de las sustancias activas o por contaminación, permitiendo el crecimiento bacteriano, incluso dentro de la solución antiséptica.

Clasificación

Desde el punto de vista clínico la mejor clasificación es la que tiene en cuenta su utilidad terapéutica o su mecanismo de acción y no siendo posible estas, se describirán por su comportamiento químico y físicoquímico.

1. Agentes oxidantes:
   a) Peróxido de hidrógeno.
   b) Peróxidos metálicos.
   c) Sales metálicas.
2. Compuestos halogenados:
   a) Cloro y compuestos clorados.
   b) Yodo y compuestos yodados.
3. Alcoholes:
   a) Alcohol etílico.
   b) Alcohol isopropílico.
4. Aldehídos:
   a) Aldehído fórmico.
   b) Aldehído glutárico.
5. Compuestos fenólicos:
   a) Fenol.
   b) Alquilfenoles.
   c) Clorofenoles.
6. Biguanidas:
   a) Clorhexidina.
7. Ácidos:
   a) Ácido acético.
8. Alcalinos:
   a) Hidróxido de sodio.
   b) Bicarbonato de sodio.
9. Metales pesados:
   a) Sulfato cúprico.
10. Agentes tensioactivos:
    a) Cloruro de benzalconio.
    b) Cloruro de cetilpiridinio.
11. Colorantes:
    a) Violeta de genciana.
    b) Verde brillante.
    c) Azul de metileno.
12. Enzimas.
13 Resinas, bálsamos y esencias.

Agentes oxidantes. Los agentes oxidantes usados como antimicrobianos actúan de 2 maneras distintas; el grupo más numeroso y más usado lo hace liberando oxígeno a través de la formación previa de peróxido de hidrógeno. Un segundo grupo, hoy casi en desuso, actúa sin liberación de oxígeno, por transferencia de electrones.

Son representantes del primer grupo: el peróxido de hidrógeno, el peróxido de urea, los peróxidos metálicos y el perborato de sodio. En el segundo grupo, se hallan el permanganato de potasio y el clorato de potasio.

Los oxidantes anteriores actúan sobre los constituyentes del protoplasma bacteriano que son útiles sobre el metabolismo del microorganismo en forma reducida (grupos sulfidrilos). Son antisépticos débiles; útiles contra los grampositivos y los anaerobios (espiroquetas y clostridios). A esto contribuye, que el contacto con materia orgánica acelera el desprendimiento de oxígeno, haciendo su acción muy breve.

La aceleración obedece a la existencia de numerosas enzimas y otros catalizadores presentes en la materia viva cuyas reacciones son de oxido-reducción. Entre las enzimas se encuentran las peroxidasas en los vegetales y las catalasas en los animales y vegetales. Ambas se caracterizan por obrar sobre el agua oxigenada, catalizando la reacción de desprendimiento de oxígeno. A la acción antimicrobiana específica, se añade un efecto no despreciable de arrastre mecánico, limpieza y eliminación de olores que se aprovecha en la antisepsia de las heridas o úlceras sucias, fétidas, purulentas o gangrenosas y en el conducto dental en estomatología. Sirven, además por las mismas razones, como blanqueantes.

Los inconvenientes más importantes son la irritación y cuando se usan en cavidad cerrada, dolor

y diseminación de las infecciones provocadas por el gas desprendido.

Su empleo continuado en la cavidad bucal en forma de buches lleva con frecuencia a la aparición de hipertrofia de las papilas filiformes en el síndrome conocido como lengua vellosa y también a veces a descalcificación de los dientes. Hay autores que plantean que puede ser precancerígena.

Compuestos halogenados

Cloro. El cloro en contacto con el agua reacciona formando ácido hipocloroso y clorhídrico. El ácido hipocloroso se comporta a su vez como un potente antimicrobiano por su capacidad de unirse al grupo amino de las proteínas formando cloraminas y, secundariamente, por liberación de oxígeno. Estas reacciones explican los efectos desinfectantes, desodorantes y decolorantes.

La acción antimicrobiana del ácido hipocloroso se caracteriza por ser penetrante y tener un amplio espectro de acción (bacterias, esporas, virus y hongos). Su efectividad disminuye en presencia de materia orgánica. Es corrosivo para los metales. Se emplean compuestos capaces de liberar ácido hipocloroso o de formarlo, por ejemplo: hipoclorito de sodio (lejía 5 % y solución Dakin 0,5 %). En estomatología se utiliza para irrigar conductos en endodoncia a una concentración desde 5 % hasta 0,5 dependiendo de si la pulpa esté o no esté viva. Para desinfectar el agua se utilizan 3 gotas en 1 L de agua de la solución a 5 %. Su acción es breve y no presenta sustantividad que es la propiedad de permanecer en el tejido de forma activa. Las soluciones mayores de 0,3 a 0,5 % pueden ser irritantes para las mucosas y heridas. El cloro no debe ser inhalado pues es irritante para las vías aéreas.

Yodo. Es un antimicrobiano potente y es aún uno de los más poderosos antisépticos, el mecanismo de acción no está bien aclarado, se plantea que se debe a la desnaturalización de las proteínas provocada por el yodo al estado natural. Es irritante para la piel, pero comparativamente poco si se tiene en cuenta su poder antimicrobiano. Esto ha hecho del yodo uno de los mejores antisépticos para ser usado sobre la piel. También es irritante para las mucosas y puede llegar a ser cáustico. Puede provocar hipersensibilidad de tipo alérgico causando dermatitis en casos raros. En estomatología es utilizado como antiséptico en la piel (solución hidroalcohólica a 1 %).

El yodoformo se presenta como un sólido en forma de cristales, su acción es debida a la liberación de yodo, al que contiene en proporción de 96 %. Para que se produzca este desprendimiento el yodoformo debe estar en contacto con líquidos orgánicos y este se lleva a cabo lentamente, por eso su acción antiséptica es débil pero persistente. Es además, un analgésico (acción anodina) cuando se aplica sobre las mucosas o heridas abiertas. Estas propiedades han hecho que se use en estomatología para el taponaje de heridas óseas en forma de gasa yodoformada y en especial, para la obturación de conductos. También se ha utilizado solución acuosa de yodopovidona a 1 % que es menos irritante y libera el yodo lentamente.

Alcoholes. Los utilizados como antisépticos son los alcoholes etílicos y el isopropílico. Se utiliza normalmente unido al agua a 70 %, porque así puede desnaturalizar las proteínas de los microorganismos más fácilmente. El alcohol actúa sobre formas vegetativas de los gérmenes pero no esporuladas ni sobre los hongos. En general es un antiséptico débil. En estomatología se usa como antiséptico sobre la piel, en las manos del operador y en el sitio de inyección cuando esta se hace extraoral. También sobre la piel, las mucosas y el diente como coadyuvante de otros antisépticos que van disueltos en él, en tinturas y soluciones alcohólicas.

Aldehído (formaldehído y glutaraldehído). Tienen buena actividad contra esporas, así como también contra bacterias, virus y hongos. La actividad biocida se produce por unión del aldehído libre con las proteínas de los microorganismos.

En la década de 1940 se utilizó el formaldehído por ser uno de los pocos agentes para esterilización de superficies a baja temperatura; pero su grado de toxicidad, falta de penetración y tiempo de contacto prolongado restringieron su uso. En 1963 surgió el glutaraldehído con menos efectos irritativos que el formaldehído, aunque ambos son tóxicos para piel y mucosas.

En estudios realizados con glutaraldehído a 2 % se destruyeron bacterias en 1 min, virus y *M. tuberculosis* en 10 min y esporas bacterianas en 3 h. Aunque con fines prácticos bastan 3 h, los fabricantes indican alrededor de 12 h para la esterilización.

Se utiliza solo para desinfección de instrumentos pero no de superficies.

Compuestos fenólicos.Los fenoles, son compuestos que poseen un grupo hidroxilo unido al anillo bencénico. También es fácil la halogenación especialmente en la formación de los compuestos clorados como el paraclorofenol, de gran utilidad terapéutica como antiséptico. El Fenol tiene gran actividad por el protoplasma y se une fácilmente al él, provocando sus dos efectos más característicos: antiséptico y cáustico o irritante.

Existen numerosos derivados que se usan como antisépticos o desinfectantes. El fenol es el prototipo del grupo, aunque ha sido superado por otros compuestos que lo han sustituido en el uso terapéutico (Tabla 28.1).

Tabla 28.1. Compuestos fenólicos: prototipo (fenol)

Alquil fenoles	Clorofenoles
Cresoles	Paramonoclorofenol
Creosota	Hexaclorofeno
Guayacol	Cloroxilenol
Timol	Triclosan
Eugenol	

Fenol, ácido fórmico o ácido carbólico. Es un sólido que forma cristales rómbicos. Tiene olor aromático característico y sabor cáustico urente. Es el patrón de los antisépticos y desinfectantes.

Los clorofenoles son más potentes que los alquilfenoles, siendo la característica principal que son resistentes a la inactivación por materia orgánica y que poseen sustantividad, por lo que se prestan para curas prolongadas en las cavidades dentarias.

Las concentraciones altas de los compuestos fenólicos pueden inactivar sistemas enzimáticos esenciales de los microrganismos, precipitar las proteínas celulares o alterar la membrana celular, pero en general no son muy potente, pues no atacan las esporas, hongos ni virus, aunque tienen buena actividad contra el estafilococo dorado.

Cresol, es un metilfenol más activo que el fenol (3-10 veces) y menos irritante para los tejidos, usado para desinfección de utensilios, excretas y lavado de las manos (50 % en emulsión jabonosa).

Cloroxilenol, es un clorofenol mas activo que el fenol (70 veces), no es irritante para la piel intacta y no es corrosivo. La solución a 4,8 % es utilizada como antiséptico quirúrgico, a 0,8 % en cremas y jabones para la piel, a 1,4 % como crema lubricante en obstetricia y como enjuagatorio bucal a 1 %.

Hexaclorofeno, muy potente (100 veces) usado al principio en jabones para niños (disminuye estafilococos) pero por accidentes ha sido prohibido. Es buen desodorante y es incorporado a muchos productos de aseo.

Triclosan, antiséptico potente, no irritante, usado en piel a 2 % y en pastas dentales a 0,3 % tiene sustantividad por 12 h y no mancha los dientes.

Biguanidas. La clorhexidina es un derivado del antipalúdico cloroguanida, pero multiplicada por 2, de ahí el grupo biguanida. La clorhexidina tiene un gusto amargo, desagradable, pero no es irritante en concentraciones antisépticas para la piel y las mucosas. En la boca puede provocar pigmentaciones. Tiene gran poder antiséptico, es más activa *in vitro* que preparados de amonio cuaternario y algunos compuestos fenólicos. Sus efectos se reducen en presencia de sangre y secreciones.

Como antiséptico general es efectivo en disoluciones a 0,2 o 0,5 %, se usa para la antisepsia del campo operatorio en la piel y para desinfectar instrumental de 5-10 %. En estomatología se utiliza en la prevención de la placa dental, del cálculo supra e infragingival y la gingivitis a una concentración de 0,2 %. Es compatible con alcohol y compuestos de amonio cuaternario (clorhexidina 1,5 % y cetrimida a 3 %). Presenta sustantividad y no corroe los metales cuando actúa como desinfectante.

Ácidos. Actúan descendiendo el pH hasta niveles incompatibles con la vida normal de los microorganismos. Cuando ese descenso llega hasta determinado grado, generalmente por debajo de pH 5, se produce la precipitación de las proteínas. El efecto, por lo tanto, podrá ser: antiséptico, astringente, irritante o cáustico. Por ejemplo ácidos: ácido acético con acción astringente y débilmente antiséptico; ácido benzoico con acción antiséptica y ácido salicílico con acción queratolítica.

Alcalinos. A la inversa de los ácidos, estos actúan elevando el pH hasta niveles incompatibles con

la vida de los microorganismos, a su vez, cuando alcanza suficiente alcalinidad, desnaturaliza las proteínas y forman jabones con las grasas. Esto le da una acción antimicrobiana, cáustica y detergente de acuerdo con la intensidad y el sitio de acción.

En estomatología el hidróxido de calcio, el bióxido de sodio y el hipoclorito de sodio son 3 alcalinos fuertes que son usados como cáusticos. El resto de los alcalinos útiles en estomatología como antisépticos débiles son: el bicarbonato de sodio, el cloruro sodio y el hidróxido de magnesio.

Metales pesados. Los metales pesados actúan en general por la liberación del catión metálico correspondiente, formando complejos coordinados covalentes con grupos funcionales de las proteínas, esto lleva con frecuencia a la inactivación de enzimas celulares con la consiguiente inhibición de los pasos metabólicos en que estas actúan. El más usado en estomatología es el sulfato de cobre a la concentración de 0,08 % presenta sustantividad y una potencia semejante a la clorhexidina, aunque hay otros compuestos de aluminio y de plata, que se utilizan menos. Según su concentración, pueden ser antimicrobianos cuando precipitan proteínas de los microorganismos; astringentes cuando precipitan proteínas en el líquido intersticial del hombre y cáustico cuando precipitan proteínas en el protoplasma del hombre. En general se comportan como antisépticos débiles, exceptuando al sulfato cúprico.

Agentes tensioactivos. También denominados superficie-activos, se caracterizan por descender la tensión superficial provocando acción detergente, emulsiva, humectante y espumante, entre otras.

Ellos comprenden 2 grupos: los agentes tensioactivos aniónicos y los catiónicos. Los primeros en realidad carecen de acción antiséptica de por sí, pero por su acción detergente arrastran los microorganismos de la piel, usándose en el lavado de las manos del operador. Entre los catiónicos, en cambio, se hallan compuestos de amonio cuaternario, que a su cualidad detergente añaden una verdadera acción antimicrobiana. Entre los agentes tensioactivos aniónicos se encuentran los jabones y detergentes azufrados (lauril sulfato sódico y dietilsulfosuccinato sódico) entre los catiónicos se encuentran el cloruro de benzalconio y la cetrimida; son utilizados generalmente como antisépticos y desinfectantes débiles, por lo que se combinan con otros antisépticos como la clorhexidina para darle más potencia.

Colorantes. Son sustancias coloreadas y capaces de fijarse en determinadas estructuras orgánicas. Estas 2 propiedades definitorias de los colorantes: el color y el fijador, son desempeñadas por grupos químicos distintos. El que le confiere el color se denomina cromóforo y el que le permite fijarse auxócromo. No obstante, los colorantes en general no poseen la potencia y la selectividad necesarias para ser utilizados como quimioterapéuticos. En estomatología han resultado particularmente útiles varios colorantes como la violeta de genciana, verde de malaquita o verde brillante y azul de metileno, este último también es utilizado como antioxidante. Su uso actual es restringido porque manchan y no son muy potentes, pues solo atacan algunas bacterias grampositivas.

Enzimas. Los compuestos enzimáticos como amilasa y lipasa pancreática, tripsina, mutanasa, dextranasa y otros han sido incorporados a dentríficos, soluciones para buches y gomas de mascar sin resultados clínicos satisfactorios.

Resinas, bálsamos y esencias. Son todos productos de origen vegetal, de composición aromática. Su acción antimicrobiana conservadora ha sido reconocida desde tiempos antiguos y utilizada en el embalsamamiento de los cadáveres. Se comportan en general como antisépticos suaves y pueden actuar en ocasiones como irritantes.

Las resinas y los bálsamos se han considerado en forma extensa como protectores mecánicos y de ahí su acción antiinflamatoria.

Las esencias son, en general, más activas y habitualmente deben sus propiedades a algunos componentes predominantes. Se usan, principalmente, como aromatizantes y para disminuir la irritabilidad de otros antisépticos. Por ejemplo: esencia de anís. En cambio, otras sustancias activas como el alcanfor, mentol, eucaliptol, timol y el eugenol, son usados aislados, puros, y reemplazan con frecuencia a las esencias de las que provienen y a las que confieren sus propiedades fundamentales. En general se comportan como antisépticos suaves (débiles).

Bibliografía

Bazerque, P. (1976): Antisépticos y desinfectantes. En Farmacología odontológica. Primera Edición. Ed. Mundy. Buenos Aires. pp. 432-436.

Cawson, RA. and R.G. Spector (1982): Antiseptics, anti-caries agents and related drugs used in routine dentistry. In Clinical Pharmacology in Dentistry 3ed.Churchill Livingstone. London. pp 66-76.

Ciancio, S.B. y P. Bourgault (1991): "Control de infecciones". En: Farmacología clínica para odontólogos. 3ed.Manual moderno. pp. 217-220.

Hutchinson, A.K. et al (2000): "Desinfection of eyelid specula with chlorhexidine gluconato (Hibiclens) after examinations for retinopathy of prematurity". Arch Ophthalmol U.S. 118(6):786-9.

Kuchenbecker, C.R. (1995): "Control de infeccâo. Antissepticos e Desinfectantes". In: Farmacología Clínica para Dentistas. Guanabara Koogan, Río de Janeiro, pp. 137-139.

Shanson, D.C. (1999): "Desinfection and sterilization". In: Microbiology in clinical practice. Third ed. pp 460-465.

Tripathi, K.D. (2004): "Antiseptics and desinfectants". In: Essentials of Medical Pharmacology, 5th Ed.

PARTE 9

Fármacos que actúan sobre el riñón y tracto urinario

Capítulo 29

Infecciones del tracto urinario

Arlette Linares Borges

Introducción

La infección del tracto urinario es una respuesta inflamatoria del uroepitelio a la invasión bacteriana desde la uretra al riñón y se asocia con frecuencia a bacteriuria (presencia de bacterias en la orina procedentes del tracto urinario) y piuria (presencia de leucocitos en la orina). Es una entidad nosológica muy frecuente, de mayor incidencia en la mujer que en el hombre excepto en etapa neonatal, 1 % de las escolares entre 5 a 14 años presenta bacteriuria, aumenta en 4 % aproximadamente en la juventud y se incrementa de 1 a 2 % por década de edad. Antes de los 6 meses y después de los 70 años es tan frecuente en uno como en otro sexo, la presencia de prepucio aumenta 10 veces el riesgo de infección en la infancia y juventud temprana y se mantiene aumentado 2 veces en las primeras 5 décadas de la vida. Casi siempre las infecciones agudas son originadas por un patógeno y en las infecciones crónicas se detectan varios de ellos. *Eschericia coli* es la bacteria que con mayor frecuencia se aisla en los cultivos bacteriológicos, produce 85 % de las infecciones comunitarias y 50 % de las infecciones nosocomiales. Por lo general 95 % de las infecciones agudas no complicadas no nosocomiales son producidas por coliformes (*Eschericia coli, Proteus, Klebsiella* y especies de enterococos) y se logra una respuesta terapéutica efectiva al utilizar antimicrobianos por v.o. Las infecciones nosocomiales se producen por microorganismos más resistentes en las que se necesita utilizar antimicrobianos por vía sistémica.

A continuacion se definen algunos conceptos que son importantes para comprender el tema.

1. Infección urinaria aislada: ocurre aisladamente con intervalos de 6 meses.
2. Infección urinaria no resuelta: la terapéutica inicial no fue adecuada por lo que la bacteriuria persiste.
3. Infección urinaria recurrente por reinfección: se produce por bacterias no procedentes de las vías urinarias, cada infección es nueva y el cultivo bacteriológico es negativo en las infecciones precedentes.
4. Infección urinaria recurrente por persistencia bacteriana: se produce por la misma bacteria a partir del foco séptico dentro del tracto urinario.
5. Infección urinaria no complicada: se refiere a la infección en pacientes con tracto urinario estructural y funcionalmente normal.
6. Infección urinaria complicada: se refiere a la infección del paciente con pielonefritis y/o alteración estructural o funcional del tracto urinario.
7. Infección urinaria alta: se localiza a nivel del parénquima renal, sistema pielocalicial y uréter.
8. Infección urinaria baja: se localiza a nivel de la porción inferior del uréter, vejiga y uretra.
9. Bacteriuria asintomática: recuento de >100 000 bacterias (de baja agresividad) en pacientes asintomáticos. Se trata en embarazadas, niños menores de 5 años, pacientes con uropatías obstructivas o daño neurológico y diabéticos.

Patogénesis

La infección del tracto urinario es el resultado de la interacción entre los patógenos urinarios y el huésped. Se deben tener en cuenta por lo tanto las vías por las que la infección llega al tracto urinario del huésped, los patógenos urinarios, la virulencia y resistencia del microorganismo y los factores del huésped que predisponen a la infección (Tabla 29.1).

Potencialmente cualquier microorganismo puede infectar las vías urinarias. Para seleccionar la terapia empírica antimicrobiana se debe tener en cuenta si la infección es complicada o no complicada, el espectro de actividad de los antimicrobianos frente a los patógenos

Tabla 29.1. Factores que intervienen en la patogenia de la sepsis urinaria

Vías por las que la infección llega al tracto urinario del huésped	Vía ascendente: de la vía fecal hacia la uretra y vejiga Hematógena (secundaria a bacteriemia o fungemia) Linfática (muy rara)
Patógenos urinarios más frecuentes	Los que proceden de la flora intestinal, vagina, perineo y uretra distal
Virulencia y resistencia bacteriana	La presencia de estructuras proteicas filamentosas (fimbrias) aumenta la adherencia bacteriana al uroepitelio (por ejemplo *Eschericia coli*)
Factores que predisponen a la infección bacteriana	Vaciamiento incompleto de la vejiga Disminución de la producción de IgA y de la capa de glucosaminoglucano El pH alcalino de la orina Disminución de la secreción de Zn por la próstata Uretra anatómicamente corta en la mujer

probables, los efectos adversos de los antimicrobianos incluyendo la toxicidad hepática y renal, los antecedentes alérgicos del paciente y el efecto favorable o desfavorable de los antimicrobianos sobre la flora vaginal e intestinal que predispone a la aparición de sepsis urinarias recurrentes. Se describen los antimicrobianos que suelen emplearse en el tratamiento de la infección del tracto urinario por los patógenos más frecuentes: las sulfas absorbibles, las fluorquinolonas, los antisépticos urinarios, los aminoglucósidos, los betalactámicos, los betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas y los glucopéptidos.

Sulfonamidas

Historia

El camino de la quimioterapia se inició en 1932 a partir del estudio de las azoanilinas sintéticas (prontosil; que contenía un grupo sulfonamida) y la evidencia de su efectividad en el tratamiento de infecciones por estreptococos inicialmente y su utilización posterior en infecciones puerperales y meningocócicas (1936). Debido a la aparición de resistencia, declinó el uso de los sulfamidados hasta la década de 1970 en que se combina sulfametoxazol más trimetoprim lográndose un aumento en la utilización de este tipo de antimicrobiano nuevamente por el efecto bactericida de la combinación.

Clasificación de las sulfas absorbibles según semidesintegración:

1. Corta (5 a 6 h): sulfixosazol.
2. Intermedia (10 a 11 h): sulfadiacina y sulfametoxazol.
3. Larga (100 a 230 h): sulfadoxina y sulfametoxina.

Espectro antimicrobiano. El espectro de las sulfas, inicialmente amplio, se ha reducido por el incremento gradual de resistencia bacteriana, sobre todo de cepas de gonococo, meningococo y gramnegativos entéricos.

Son sensibles las cepas *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, H ducreyi, Nocardia, Actinomyces, Calymmatobacterium granulomatis, Chlamydia trachomatis, Moraxella, Yersinia enterocolítica, toxoplasma* y *Pneumocistis carinii*.

Mecanismos de resistencia. Ocurre por mutación cromosómica o trasmisión de plásmidos; por sobreproducción de la enzima dihidropteroico sintetasa; sobreproducción de PABA; disminución de la permeabilidad de las bacterias para la sulfonamida; menor afinidad de la enzima dihidropteroico sintetasa por la sulfonamida; aumento de la producción de pteridina; aumento de la capacidad de inactivar o destruir el fármaco y formación de una vía metabólica alternativa para la síntesis de un metabolito esencial.

Mecanismo de acción. Las sulfonamidas, al ser análogos estructurales del PABA, compiten por la enzima dihidropteroico sintetasa, que es la enzima responsable de la incorporación del PABA al ácido dihidropteroico, el primer paso en la síntesis de ácido fólico. Solo son sensibles a las sulfas los microorganismos que necesitan sintetizar su propio ácido fólico (Fig. 29.1).

Farmacocinética. La absorción de las sulfas por v.o. es de 70 a 100 %, con excepción de las sulfas no absorbibles; ocurre a nivel gástrico e intestino delgado y se detectan en orina alrededor de los 30 min posadministración. La absorción por la vagina, vía



Fig. 29.1. Síntesis de folato en la bacteria. Pasos bloqueados por la combinación sulfametoxazol-trimetoprim. 1. Enzima dihidropteroico sintetasa. 2. Enzima dihidrofolato reductasa.

respiratoria o piel lesionada es variable pero puede ser suficiente para producir sensibilización o reacciones tóxicas en personas sensibles. Las concentraciones séricas máximas se obtienen de 2 a 6 h de administradas y su unión a proteínas plasmáticas (pp) y semidesintegración es variable (Tabla 29.2). Se distribuyen en todos los tejidos corporales sobre todo líquido pleural, peritoneal, sinovial y ocular alcanzando concentraciones de 50 a 80 % de las existentes en el plasma. Atraviesan la placenta y llegan al feto en concentraciones suficientes para ejercer efectos terapéuticos y tóxicos. Se metabolizan en grado variable en hígado por acetilación del grupo para-amino, los derivados acetilados tienen propiedades tóxicas. Se excretan por vía renal de forma libre y acetilada. Las formas acetiladas no tienen actividad antibacteriana y son responsables de la cristaluria. En menor proporción se eliminan por la leche materna, bilis y otras secreciones.

Efectos adversos. Pueden producir reacciones de hipersensibilidad como *rash* morbiliforme, urticariano, escarlatiniforme, penfigoide, purpúrico o petequial, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, eritema nodoso, eritema multiforme de tipo Stevens-Johnson, estas lesiones, generalmente aparecen después de 1 semana de tratamiento. Pueden producir fiebre medicamentosa, síndrome similar a la enfermedad del suero y hepatotoxicidad que se manifiesta por un cuadro de cefalea, náuseas, vómitos, íctero, hepatomegalia y fiebre que puede progresar fatalmente.

La cristaluria y el riesgo de daño renal es mayor con las sulfas más insolubles, la alcalinización de la orina y el aumento de la ingestión de líquidos previene este efecto adverso.

Otros. Anemia hemolítica aguda por déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), agranulocitosis, anemia aplástica por efecto mielotóxico directo, anorexia, náuseas y vómitos.

Interacciones. Las sulfonamidas desplazan a las sulfonilureas, anticoagulantes orales y anticonvulsivantes de su unión a las proteínas plasmáticas e inhiben su metabolismo por lo que potencian el efecto de estos fármacos.

Las sulfonamidas no deben asociarse a acidificantes urinarios por el aumento del riesgo de cristaluria.

Usos. En el tratamiento de las sepsis urinarias el sulfisoxazol se emplea cuando la sensibilidad es conocida. Debido a la alta incidencia de infecciones del tracto urinario por microorganismos resistentes se prefiere la combinación de sulfametoxazol más trimetoprim (ver acápite siguiente), fluorquinolonas, etc.

Otros. Se utilizan en el tratamiento de la nocardiosis, toxoplasmosis, profilaxis de la fiebre reumática, enfermedad inflamatoria intestinal y en enfermedades de transmisión sexual (clamidiasis). Ver capítulo de antibacterianos.

Precauciones y contraindicaciones. Las sulfas no deben utilizarse en pacientes con déficit de G6PD por el riesgo de hemólisis, alergia a las sulfas, insuficiencia hepática y renal grave, embarazo y porfiria. En prematuros las sulfonamidas desplazan a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas pudiendo producir kernícterus por acumulación de bilirrubina en ganglios basales y núcleos subtalámicos del cerebro. Pueden producir falsos positivos de glucosuria. Se deben administrar alcalinizantes o volúmenes suficientes de agua para prevenir la cristaluria con los preparados insolubles.

Presentación, vías de administración y dosis. Sulfisoxazol, tabletas de 500 mg, suspensión infantil (500 mg/5 mL) y jarabe (500 mg/5 mL). La dosis en adultos es en dosis inicial de 2 a 4 g y de mantenimiento de 4 a 8 g en 24 h dividido en 4 a 6 dosis de 5 a 10 días y en lactantes mayores de 2 meses y niños, dosis inicial:

Tabla 29.2. Unión a proteínas plasmáticas y semidesintegración de algunas sulfonamidas

Sulfonamida	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Semidesintegración (h)
Sulfamoxol	75-85	9-12
Sulfafurazol	85	6
Sulfametoxazol	70	10-11
Sulfasalasina	83	9-12
Sulfisoxazol	90	5-6
Sulfadiazina	50	10-11
Sulfametizol	Menor de 30	3
Sulfanilamida	Menor de 30	9-12

la mitad de la dosis de mantenimiento para las 24 h y de mantenimiento 150 mg/kg/día o 4 g x m^2s.c./24 h (dividido en 4 a 6 dosis). No más de 6 g en 24 h.

Sulfonamidas y combinaciones

Existen varias combinaciones de sulfonamidas y diaminopirimidinas como:

1. Cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprim).
2. Cotrifamol (sulfamoxol-trimetoprim).
3. Cotrimazina (sulfadiazina-trimetoprim).
4. Cotetroxacina (sulfadiazina-tetroxoprim).

Cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol)

Química. Se muestra en la figura 29.2.

Espectro. *S. aureus* incluyendo cepas resistentes a meticilina, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, neumococo, *E. coli*, especies *Klebsiella*, *Proteus, salmonella, Shigella, Serratia* y *Haemophilus*; *N. meningitidis, N. gonorrhoeae*, especies enterobacter, nocardia y asteroides; *Yersinia enterocolítica*, *Pasteurella haemolytica*, *Serratia*, *Providencia*, especies *Pseudomonas* diferentes de *P. aeruginosa, Moraxella, H. ducreyi, Listeria monocitogenes*, micobacterias atípicas: *M. marinum, M Kansaii* y *M. scrofulaceum.*

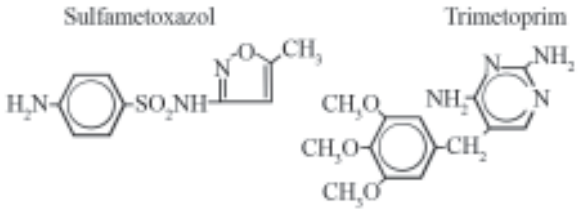


Fig. 29.2. Combinaciones de las sulfonamidas.

Mecanismo de acción. La combinación sulfametoxazol + trimetoprim (cotrimoxazol) bloquea los pasos secuenciales de la síntesis de ácido fólico en las bacterias, lo que permite obtener un efecto bactericida. El trimetoprim es un antagonista selectivo y potente de la enzima dihidrofolato reductasa, que reduce el dihidrofolato a tetrahidrofolato, por lo tanto se afecta la síntesis de base purínicas y pirimidínicas y finalmente la síntesis de ADN (ver figura 29.1).

Farmacocinética. Después de administrar una dosis oral de cotrimoxazol, el trimetoprim se absorbe y alcanza su pico sérico más rápido que el sulfametoxazol (2 h y 4 h repectivamente). La combinación presenta una distribución amplia que incluye LCR, bilis y esputo. La semidesintegración es intermedia (10 h sulfametoxazol y 11 h trimetoprim), el trimetoprim se une en 40 % a las proteínas plasmáticas y el sulfametoxazol en 65 %. La proporción de la combinación es 1 de trimetoprim/5 de sulfametoxazol (el trimetoprim es entre 20 y 100 veces más potente). El sinergismo máximo se logra en la proporción 1 trimetoprim/ 20 sulfametoxazol y cuando los microorganismos son sensibles a ambos medicamentos. Se excretan por vía renal y biliar.

Efectos adversos. La combinación es poco tóxica, puede producir erupción morbiliforme, escarlatiniforme, urticariana, petequial, penfigoide y eritema nodoso. Son raros y más frecuentes en ancianos la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica. En el sistema digestivo puede producir náuseas, vómitos, glositis, estomatitis y hepatotoxicidad con íctero y hepatitis colestásica alérgica. En el SNC origina cefalea, depresión y alucinaciones. En pacientes con déficit de folato pueden aparecer megaloblastosis, leucopenia y trombocitopenia. Existe riesgo de cristaluria alto porque el sulfametoxazol se presenta acetilado en orina; altamente insoluble.

Pueden aparecer otros efectos adversos como anemia hemolítica aguda por disminución de la actividad de G6PD, agranulocitosis, granulocitopenia, anemia aplástica, trastornos de coagulación, sulfahemoglobinemia y aumento de la creatinina sérica.

Interacciones. Ver sulfonamidas.

Usos. El cotrimoxazol se emplea en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas y no complicadas; en las infecciones del tracto urinario alto: pielonefritis aguda no complicada que no necesita hospitalización y pielonefritis aguda no complicada en pacientes con tracto urinario normal que necesitan terapia parenteral por la gravedad de los síntomas; en las infecciones del tracto urinario bajo no complicadas se obtiene efecto sinérgico al utilizar la combinación fundamentalmente en infecciones por enterobacterias. Como regla general se prescriben por 3 días como mínimo. Teniendo en cuenta el aumento de la resistencia de *Escherichia coli* al cotrimoxazol no debe utilizarse como terapia empírica en las infecciones del tracto urinario; en el tratamiento de infecciones urinarias crónicas y recurrentes en la mujer. Este efecto se relaciona con la presencia de concentraciones terapéuticas de trimetoprim en las secreciones vaginales y la posible eliminación o disminución de enterobacterias alrededor del orificio uretral; en la profilaxis de las reinfecciones en mujeres con infecciones del tracto urinario no complicadas a bajas dosis y poscoito; en la prostatitis bacteriana: el tratamiento es de 14 a 21 días en la prostatitis aguda y de 6 a12 semanas en la prostatitis crónica; el trimetoprim puede emplearse solo en las infecciones no complicadas del tracto urinario, cuando se asocia a sulfametoxazol aumenta la eficacia en el tratamiento de infecciones urinarias altas por

efecto sinérgico y disminución de la resistencia. También se emplea en la profilaxis de las reinfecciones en mujeres con infecciones del tracto urinario no complicadas a bajas dosis y poscoito. En las infecciones urinarias en el embarazo el cotrimoxazol puede utilizarse solo en el segundo trimestre.

Otros usos terapéuticos. Exacerbaciones de bronquitis crónica fundamentalmente por *Haemophilus influenzae* y neumococos; otitis media aguda en niños y sinusitis maxilar aguda en adultos por cepas sensibles de *Haemophilus influenzae* y neumococos; shigelosis; estado de portador de salmonella; profilaxis y tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii*; infección por *Isospora belli* en pacientes con SIDA; ciclosporiasis; para erradicar el estado de portador de estafilococo en la nasofaringe, asociado a rifampicina; profilaxis antibacteriana en receptores de transplantes de órganos y en el tratamiento de la meningitis por *Listeria monocytogenes.*

Precauciones y contraindicaciones (ver sulfonamidas). El trimetoprim en el primer trimestre es posiblemente teratogénico (categoría C), el sulfametoxazol en el tercer trimestre del embarazo ocupa los sitios de unión de la bilirrubina en el plasma y aumenta el riesgo de kernícterus por aumento de la bilirrubina libre en suero y existe riesgo de que produzca malformación congénita. Categoría B/ D (si se administra al término).

Presentación, vías de administración y dosis. Cotrimoxazol; ámpulas de 80 mg trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol en 5 mL, comprimidos de 160 mg trimetoprim/800 mg sulfametoxazol y de 80 mg trimetoprim/400 mg sulfametoxazol. Dosis y vías de administración entre 8 y 20 mg/kg/día trimetoprim y de 40 a 100 mg/kg/día sulfametoxazol c/ 6 u 8 h. Dosis máxima de 1 200 mg trimetoprim/6 000 mg sulfametoxazol. Administrar diluido en 125 mL de dextrosa a 5 % i.v.; 2 comprimidos (160 trimetoprim/800 sulfametoxazol)/ día o 4 comprimidos (80 trimetoprim/400 sulfametoxazol/día (c/ 12 h) v.o.; 200 mg sulfametoxazol y 40 mg trimetoprim (media tableta de 480 mg)/ día) o 1 o 2 tabletas 1 o 2 veces por semana en el tratamiento de las infecciones urinarias crónicas y recurrentes en la mujer.

Fluorquinolonas

Las quinolonas como el ácido nalidíxico, ácido pipemídico, ácido piromídico, ácido oxolínico y cinoxacino han constituido un grupo de antimicrobianos de utilidad limitada en la práctica médica por su espectro reducido (bactericidas frente a gramnegativos que causan sepsis urinaria) y por la rápida resistencia que deviene de su empleo; mediante modificaciones en la estructura química básica de las quinolonas se originaron las fluorquinolonas que poseen un mayor espectro antimicrobiano, menos efectos adversos y aparece menos resistencia cuando se utilizan, por lo que representan una ventaja terapéutica con respecto a las quinolonas.

Dentro del grupo de las fluorquinolonas se pueden citar al ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, enoxacino, esparfloxacino, lomefloxacino, levofloxacino y trovafloxacino entre otras.

Química. Las 4- quinolonas contienen un grupo carboxilo en la posición 3 del anillo básico, un sustituyente fluorinado en la posición 6 y muchos contienen un grupo piperazina en la posición 7 (Fig. 29.3).

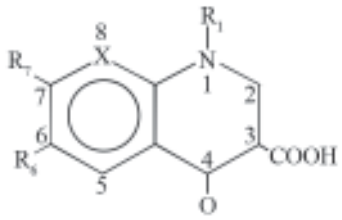


Fig. 29.3. Estructura química de las fluorquinolonas.

Mecanismo de acción. El ADN se encuentra formando una doble hélice, superenrollado, para replicarse es necesario que las cadenas se separen para permitir que puedan servir de molde en virtud de la complementariedad de bases para formar 2 cadenas hijas. El ADN girasa es la enzima que corta las cadenas de ADN para permitir el desenrollamiento de la doble hélice para que la orquilla de replicación avance (introduce 2 superenrrollamientos negativos por cada dos giros positivos del ADN) y finalmente sella la ruptura.

Las fluorquinolonas bloquean la función de la enzima ADN girasa actuando directamente en la subunidad alfa de la enzima (bloquean el corte y sellaje de la ruptura) (Fig. 29.4).

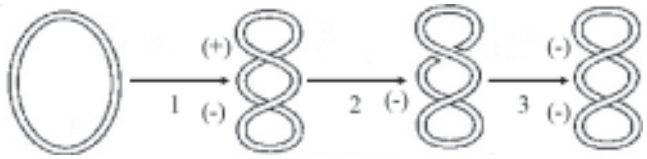


Fig. 29.4. Formación de superhélices negativas de ADN por la ADN girasa. 1. La enzima se une a dos segmentos de DNA y surge un vientre de superhélice positivo. 2. La enzima rompe los cordones de ADN y pasa el segmento anterior a través de la separación y sella la ruptura. 3. Crea una superhélice negativa. Tomado de: Mandell G L, Petry W A, Antimicrobial Agents. Sulfonamides, *Trimetoprim-Sulfamethoxazole*, quinolones and aAgents for urinary tract infections. En: Hardman J G, Limbird L E, Molinoff P B, Ruddon R W, Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutic. 9 ed. New York: Mc Graw Hill; 1996. p. 1057-1072.

Espectro. *Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Enterobacter, Campylobacter, Neisserias, V. cholerae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus,* Y*ersinia enterocolitica*, bacterias intracelulares: *Legionella, Mycoplasma, Chlamydia, Brucella, Micobacterium* TB, Micobacterias atípicas. *Haemophilus ducreyi, Enterococcus, neumococos, S. aureus,* incluyendo cepas resistentes a meticilina, *S. Saprofiticus, Moraxella, Yersinia*. Ciprofloxacino y ofloxacino son los más eficaces frente a *Gardnerella vaginalis*.

Las nuevas fluorquinolonas: grepafloxacino, levofloxacino y trovafloxacino exhiben mayor actividad que ciprofloxacino frente a microorganismos grampositivos, sobre todo, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Son menos activas frente a microorganismos gramnegativos con excepción de trovafloxacino, tan eficaz frente a *Pseudomonas aeruginosa* y microorganismos gramnegativos como ciprofloxacino y más activas frente a bacterias atípicas como *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella* (experiencia clínica limitada). Esparfloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino poseen gran actividad frente a estreptococos, neumococos incluyendo las cepas resistentes a penicilina y enterococos pero son menos activos que ciprofloxacino frente a gramnegativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino son activos frente a microorganismos anaerobios incluyendo *Bacteroides fragilis* y anaerobios bucales. Trovafloxacino y alatrofloxacino (profármaco de trovafloxacino) son fluorquinolonas de amplio espectro (grampositivos aerobios y anaerobios y gramnegativos aerobios y anaerobios).

Mecanismos de resistencia. Se produce por disminución de la permeailidad al fármaco o alteración de la subunidad de la enzima ADN girasa.

Farmacocinética. Las fluorquinolonas presentan buena biodisponibilidad oral, es óptima cuando se administran 1 h antes o 2 h después de las comidas. Se distribuyen ampliamente en fluidos y tejidos corporales y se concentran intracelularmente. Las concentraciones que alcanzan con repecto al plasma se describen en la tabla 29.3. Ofloxacino penetra mejor en el LCR que otras fluorquinolonas. Tienen efecto posantibiótico y su actividad bactericida es concentración dependiente. Su semidesintegración es variable (Tabla 29.4) con un rango de 4 h (ciprofloxacino) a 20 h (esparfloxacino). Poseen metabolismo hepático. La mayoría de las fluorquinolonas se excretan por vía renal y no renal. Por vía renal se excretan primariamente: ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, lomefloxacino, levofloxacino, gatifloxacino, cinoxacino; pefloxacino se excreta por vía no renal; grepafloxacino por vía biliar.

Tabla 29.3. Concentraciones séricas de las fluorquinolonas con respecto al plasma

Concentraciones mayores que en el plasma	Concentraciones menores que el plasma
Orina	Líquido cefalorraquídeo
Riñones	Fluido prostático
Pulmones	
Tejido prostático	
Heces fecales	
Bilis	
Macrófagos y neutrófilos	

Tabla 29.4. Farmacología de las fluorquinolonas

Fluorquinolonas	Pico sérico (μg- mL)	Semidesintegración (h)
Ciprofloxacino	3-4 (400 mg vía intravenosa y 500-750 mg vía oral)	4
Gatifloxacino	4 - 5 (400 mg vía oral e o intravenosa)	7
Levofloxacino	5 - 7 (500 mg vía oral e o intravenosa)	6-8
Moxifloxacino	3 - 4 (400 mg vía oral)	12
Ofloxacino	5 - 7 (400 mg vía oral e o intravenosa)	6-8
Esparfloxacino	21 (200 mg vía oral)	20

Tomado de: Jacobs R. A., Guglielmo J B. *Antiinfective Chemotherapeutic* & Antibiotic agent. En: Tierney L.M., McPhee S. J., Papadakis M.A. Lange. Current Medical Diagnosis & Treatment. 40 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p 1526.
http:// www.current-med.com/ch37.html

Efectos adversos. Los más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea. En ocasiones pueden producir reacciones indeseables en diferentes órganos y sistemas.

Sistema nervioso central. Cefalea y mareos (más frecuentes con enoxacino y trovafloxacino).

Sistema cardiovascular. Pueden prolongar el intervalo QT del ECG moxifloxacino, esparfloxacino, trovafloxacino y grepafloxacino; por este motivo esta última fue retirada del mercado.

Sistema digestivo. Hepatotoxicidad severa con insuficiencia hepática y necesidad de transplante hepático se han reportado con el uso de trovafloxacino, por lo que debe utilizarse solo cuando no existen alternativas.

Piel. Reacciones de fotosensibilidad que pueden producir reacciones fotoalérgicas o fototóxicas (más frecuentes con esparfloxacino, lomefloxacino y clinafloxacino).

Otros. Leucopenia, eosinofilia, aumento de creatinina e insuficiencia renal, cristaluria en pH neutro, superinfecciones por enterococos, anafilaxia, artralgias, tenditinis y ruptura del tendón de Aquiles fundamentalmente con pefloxacino.

Interacciones. Se obtiene efecto sinérgico al combinar fluorquinolonas con betalactámicos. Aumentan los niveles séricos de teofilina potenciando sus efectos adversos y aumentan el efecto anticoagulante de la warfarina. Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio, el sucralfato y los preparados de calcio y zinc orales interfieren con la absorción de las fluorquinolonas y los AINE potencian sus efectos estimulantes sobre el SNC.

Usos. No deben utilizarse de manera rutinaria en las infecciones del tracto urinario si existen otros antimicrobianos con menor espectro antimicrobiano para evitar la aparición de resistencia. En el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas no ofrecen ventajas significativas con respecto a fármacos más baratos. Se utilizan en el tratamiento de la cistitis aguda, la pielonefritis aguda no complicada para tratamiento ambulatorio por v.o. y la pielonefritis aguda no complicada que precisa de tratamiento i.v. por la gravedad de los síntomas. Se utilizan también en las infecciones urinarias complicadas producto de la existencia de factores del huésped, microorganismos resistentes a otros antimicrobianos, o cuando la infección es por *Pseudomonas aeruginosa*. La utilidad de enoxacino, lomefloxacino y norfloxacino se limita al tratamiento de infecciones urinarias por gramnegativos. *Ciprofloxacino* y ofloxacino se prefieren en pielonefritis por gramnegativos, si se trata de *Pseudomonas aeruginosa*, ciprofloxacino es el de elección. Esparfloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino se prescriben en las infecciones urinarias incluyendo la pielonefritis por microorganismos aerobios grampositivos y anaerobios en la profilaxis de las reinfecciones en mujeres con infecciones del tracto urinario no complicadas cuando no se obtiene respuesta satisfactoria con sulfametoxazol-trimetoprim, trimetoprim o nitrofurantoína y se pueden utilizar en infecciones de transmisión sexual: prostatitis, cervicitis y uretritis por *Chlamydia trachomatis* (ofloxacino 300 mg/día por 7 días) y en la uretritis por *Ureaplasma urealyticum*. En ambos casos ni ciprofloxacino ni norfloxacino son útiles. En la uretritis, cervicitis y proctitis por gonococo pueden emplearse ciprofloxacino, ofloxacino y enoxacino.

Otros usos. Chancro (*H. ducreyi*); infecciones de piel y tejidos blandos complicadas; osteomielitis por microorganismos gramnegativos; infecciones abdominales y gastrointestinales: diarrea del viajero por *Escherichia coli* enterotoxigénica, shigelosis, fiebre entérica por *Salmonella typhi*, cólera, enteritis por *Campylobacter yeyuni*; para erradicar el estado de portador crónico de salmonela se puede utilizar norfloxacino, cipofloxacino u ofloxacino por 4 a 6 semanas y el ciprofloxacino puede emplearse para erradicar el estado de portador de meningococo de la nasofaringe; en la profilaxis de las infecciones por microorganismos gramnegativos en pacientes neutropénicos y en el tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles; otitis externa maligna (ciprofloxacino por 6 semanas); en las infecciones respiratorias es limitada. Las nuevas fluorquinolonas levofloxacino, esparfloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino son más activas frente a neumococos incluyendo las cepas resistentes pero deben reservarse para las infecciones por gramnegativos aerobios. En las exacerbaciones de sepsis respiratorias ligeras o moderadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística está bien justificado el uso de ciprofloxacino y en la tuberculosis resistente a múltiples fármacos e infecciones por complejo *M. avium* en pacientes con VIH asociado a otros medicamentos.

Precauciones y contraindicaciones. Los pacientes que presentan síntomas musculoesqueléticos durante el tratamiento con fluorquinolonas deben suspenderlo. La utilización de glucocorticoides, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal son factores de riesgo potenciales para la ruptura del tendón de Aquiles. Las fluorquinolonas producen daño en el desarrollo del

Tabla 29.5. Preparados, vías de administración y rango de dosis de fluorquinolonas y quinolonas

Fluorquinolona	Preparados	Vía de administración	Rango de dosis
Ciprofloxacino	Vial 200-400 mg en infusión y tabletas de 100, 250, 500 y 750 mg	Intravenosa Oral	400-800 mg intravenoso/día (c/12 h) 500-1500 mg/día (c/12 h) dosis máxima de 2 g
Norfloxacino	Tabletas de 400 mg	Oral	800 mg/día (c/12 h)
Ofloxacino	Cápsulas de 200, 300, 400 mg solución para infusión EV 4 mg/mL, 50 mL	Oral e intravenosa	400-800 mg/día (c/12 h)
Lomefloxacino	Tabletas de 400 mg	Oral	400 mg/día (c/24 h)
Enoxacino	Tabletas de 200, 400 mg	Oral	400-800 mg/día (c/12h)
Levofloxacino	Tabletas de 250, 500 mg, solución para infusión 500 mg/20 mL	Oral e intravenosa	250-500 mg 1 vez/ día
Esparfloxacino	Grageas 200 mg	Oral	200 mg/1 vez día
Trovafloxacino y alatrofloxacino	Grageas 100 mg, 200 mg, vial 40 mL y 60 mL (5mg/mL de alatrofloxacino)	Oral e intravenosa	200-400 mg 1 vez/día
Gatifloxacino	Tabletas de 200, 400 mg, vial de 200 mg/20 mL, 400 mg/40 mL, bolsa plástica flexible de 200 mg/100 mL y 400 mg/200 mL	Oral e intravenosa	400 mg/1 vez día
Moxifloxacino	Grageas 400 mg	Oral	400 mg/1 vez día
Ácido nalidíxico	Cápsulas de 500 mg, suspensión 25 mg/mL	Oral	4 g/día (c/ 6 h)
Cinoxacino	Cápsulas de 500 mg	Oral	1 g/día (c/ 6-12h)

cartílago en animales inmaduros por lo están contraindicadas en niños, adolescentes, embarazadas y en la lactancia. La lactancia puede reiniciarse después de 18 h de suspendido el tratamiento. El ácido nalidíxico puede emplearse en la lactancia excepto si existe déficit de G6PD. Los pacientes bajo tratamiento no deben exponerse de manera excesiva al sol o rayos ultravioletas o deben suspender el tratamiento si aparecen síntomas de fototoxicidad.

Preparados, vías de administración y rango de dosis. Se presenta en la Tabla 29.5.

Antisépticos urinarios

Dentro de este grupo se pueden citar a fármacos que solo tienen utilidad en la prevención y tratamiento de infecciones limitadas al tracto urinario (Tabla 29.6):

1. Nitrofurantoína.
2. Fosfomicina.
3. Acidificantes urinarios: ácido mandélico, ácido ascórbico y cloruro de amonio.

Nitrofurantoína

Espectro. Se comporta como bacteriostático para la mayoría de las bacterias. Son sensibles las cepas de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus, E. Faecium* (solo 50 %), *Escherichia coli*, *Citrobacter*. Presenta pobre actividad frente a *Peudomonas, Proteus* y *Serratia*.

Mecanismo de acción. Es reducida por enzimas formándose intermediarios altamente reactivos que dañan el ADN.

Farmacocinética. Se absorbe rápido por v.o., alcanza muy poca concentración en plasma y la penetración hística es pobre. Su semidesintegración es de aproximadamente 1 h. Gran parte del medicamento se elimina por la orina sin modificar por filtración glomerular y secreción tubular. El pH alcalino de la orina disminuye su actividad antibacteriana. La preparación cristalina del fármaco se absorbe y elimina más lentamente y es mejor tolerada.

Efectos adversos. Con su utilización pueden aparecer náuseas, vómitos, diarreas, color marrón de la orina, reacciones de hipersensibilidad, cefalea, vértigo, nistagmo, polineuropatía, anemia hemolítica por déficit de G6PD, *rash* cutáneo, fibrosis pulmonar por uso prolongado, leucopenia. Se han reportado hepatotoxicidad y neuropatía periférica.

Precauciones y contraindicaciones. No debe utilizarse en mujeres embarazadas, en la insuficiencia renal y en lactantes menores de 1 mes.

Usos. Se utiliza en la profilaxis y tratamiento de la cistitis en pacientes con función renal normal, en la prevención de infecciones urinarias recurrentes en mujeres y en la prevención de la bacteriuria después de prostatectomía. No se utiliza en el tratamiento de sepsis urinarias altas ni complicadas.

Preparados, vías de administración y dosis. Tabletas de 50 mg y 100 mg, suspensión 5 mg/mL v.o. Dosis de 50 a 100 mg 4 veces día hasta 14 días; de 50 a 100 mg antes de dormir para evitar las recurrencias. En niños de 5 a 7 mg/kg/día (4 veces día) y en la terapia por largo tiempo 1 mg/kg/día.

Fosfomicina

Espectro. Escherichia coli, E. faecalis y otros gramnegativos aerobios diferentes de *P. aeruginosa*.

Mecanismo de acción. Inhibe la síntesis de los precursores del peptidoglicano por lo que bloquea la síntesis de la pared bacteriana.

Efectos adversos. Cefalea, náuseas y diarreas.

Interacciones. La cisaprida y la metoclopramida interfieren con la absorción de fosfomicina.

Usos. Se utiliza en el tratamiento de la bacteriuria no complicada y de la cistitis aguda en mujeres por cepas de *Escherichia coli* y enterococos *Faecalis* principalmente.

Preparados, vías de administración y dosis. Papelillos de 3 g, v.o. Dosis, 3 g dosis única.

Agentes acidificantes

Hipurato o mandelato de metenamina

La metenamina debe su actividad antibacteriana a la capacidad de transformarse en formaldehído, casi todas las bacterias son sensibles al formaldehído a la concentración de 20/mL (*Escherichia coli, Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*). Se absorbe rápido, alrededor de 10 a 30 % es destruida por el jugo gástrico. La administración de 2 g diarios es suficiente para alcanzar una concentración de formaldehído superior a la concentración inhibitoria mínima para la mayoría de los patógenos urinarios cuando el pH urinario es 6 y la diuresis es de 1 500 mL. Con su utilización pueden producirse dolor miccional, micciones frecuentes, albuminuria, hematuria y *rash*. Está contraindicada en los pacientes con insuficiencia hepática. La metenamina está contraindicada en la insuficiencia renal (los ácidos administrados con ella), acidosis y glaucoma. Su uso se limita al tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo.

Preparados, vías de administración y dosis. Hipurato de metenamina, cápsulas de 1 g, v.o. Dosis, adultos y niños mayores de 12 años 1 tableta 2 veces/día y niños de 6 a12 años, 1/2 tableta o 1 tableta 2 veces/día.

Mandelato de metenamina, tabletas de 500 mg, suspensión de 500 mg/5 mL, gránulos de 1 g, v.o. Dosis, adultos 4 g/día (en cada comida y al acostar), niños de 6 a 12 años la mitad de la dosis del adulto 4 veces/día y niños menores de 6 años 250 mg por c/30 lbs de peso corporal 4 veces/día.

Se necesitan grandes dosis de acidificantes. En la actualidad tienen un valor muy limitado.

Betalactámicos

Aminopenicilinas: ampicillín y amoxicilina

Espectro. *Haemophilus influenzae* no productor de penicilinasa, *Enterococcus, Listeria, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shiguella, Streptococcus, neumococo*, gonococo, meningococo. Inactivas frente a la mayoría de las cepas de *Klebsiella, Pseudomonas, Serratia, Enterobacter, Proteus* indol positivo.

Usos. Se utilizan en el tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada que necesita de hospitalización por la gravedad de los síntomas; en las infecciones del tracto urinario complicadas frecuentemente asociadas a gentamicina i.v.; en las infecciones urinarias en el embarazo (se prefiere amoxicilina o amoxicilina más inhibidor de betalactamasas). Pueden emplearse en el tratamiento de la prostatitis aguda bacteriana combinada con aminoglucósidos. En las infecciones urinarias bajas no complicadas se utiliza con frecuencia la combinación amoxicilina-ácido clavulánico.

Preparados, vías de administración y dosis. Ampicilina, vial de 250, 500 mg, 1 y 2 g, cápsulas de 250 y 500 mg y suspensión de 125 mg/5 mL y 250 mg/5 mL. Dosis, adultos de 2 a 3 g c/4 o 6 h i.v. y entre 250 y 500 mg c/6 h v.o. y niños de 50 a 100 mg/kg/día (c/6 h v.o. en infecciones ligeras y moderadas) y entre 200 y 400 mg/kg/día i.m. o i.v. (c/4 o 6 h en infecciones severas).

Amoxicilina, cápsulas de 250, 500 y 750 mg, 1 g, sobres de 125, 250 y 500 mg, 1 g, suspensión de 125 y 250 mg/5 mL. Dosis, adultos entre 250 y 500 mg c/8 h v.o. y niños de 20 a 40 mg/kg/día (c/8 h). v.o.

Su utilización ha declinado debido a la alta emergencia de resistencia de los patógenos urinarios, que sobre-

pasa 30 % frente a estos medicamentos, por lo que deben emplearse cuando la sensibilidad es conocida.

Ureidopenicilinas: piperacilina y mezlocillin

Espectro. *Haemophilus influenzae, Proteus, Escherichia coli, Klebsiella, Salmonella, Pseudomonas, Enterobacter, Serratia, Proteus indol positivo, Enterococcus* resistentes a ampicillin, gramnegativos resistentes a ampicillin, anaerobios.

Usos. Se emplean en el tratamiento de infecciones urinarias nosocomiales y en el tratamiento parenteral inicial de la pielonefritis no complicada adquirida en la comunidad y en las pielonefritis complicadas asociadas a aminoglucósidos.

Preparados, vías de administración y dosis. Mezlocillín, vial de 1 g, i.m., 2 y 5 g ,i.v. Dosis, adultos 3 g c/4 h o 4 g c/6 h i.v. o i.m. y niños entre 50 y 75 mg x kg/dosis c/ 4 o 6 h i.v.

Piperacilina, vial de 2 g i.m., 2 y 4 g i.v. Dosis, adultos 3 g c/4 h o 4 g c/6 h i.v. o i.m. y niños entre 200 y 300 mg/kg/día (c/4 o 6 h i.m. o i.v.).

Inhibidores de betalactamasas asociados a betalactámicos

Espectro. Se extiende a *Sthaphylococcus aureus, Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Bacteroides fragilis* productores de betalactamasas (no *enterobacter* productor de betalactamasa).

Preparados, vías de administración y dosis. Amoxicilina + ácido clavulánico (500 mg/125 mg) c/8 h o (875 mg/125 mg) c/12 h. v.o.

Ampicillín + sulbactam (1 g/0,5 g) y (3 g/1,5 g) c/6 h i.v.

Piperacilina + tazobactam (3 g/0,375 g) y (4 g/0,5 g) c/6 h i.v.

Dosis. La misma que el compuesto original.

Cefalosporinas

Primera generación

Cefalexina, cefadroxil, cefalotina, cefapirina, cefradina y cefazolina

Espectro. Grampositivos como estreptococos y estafilococos (no resistentes a meticilina), neumococos sensibles a penicilina, streptococcus viridans, estreptococo hemolítico grupo A, *Escherichia coli, Proteus mirabilis y Klebsiella*. Son resistentes *Listeria, Enterococcus, S. epidermidis, S. faecalis*. Pueden ser útiles en sepsis por gramnegativos aerobios como *Moraxella, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella* y *Shiguella* (con actividad limitada, no cepas nosocomiales), cocos anaerobios (no *Bacteroides fragilis*).

Usos. Se utilizan en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario resistentes a las sulfas y las penicilinas. La cefalexina se utiliza con frecuencia en las infecciones urinarias no complicadas, en las infecciones urinarias en el embarazo y en la profilaxis de las reinfecciones en mujeres con infecciones del tracto urinario no complicadas, a dosis bajas y poscoito en dosis única (200 mg).

Preparados, vías de administración y dosis. Cefalexina, cápsulas de 250 y 500 mg, sobres de 125 y 250 mg y suspensión de 125 mg y 250 mg/5 mL. Dosis, adultos de 500 a 1 g c/6 h v.o. y niños de 25 a 50 mg kg/día (c/6 a 12 h) v.o.

Cefradina, cápsulas de 500 mg y suspensión de 50 mg/mL, vial de 1 g. Dosis, adultos de 500 mg a 1 g c/6 h v.o, y 1 o 2 g c/4-6 h i.m., i.v. y niños de 25 a 100 mg/kg/día (c/6 h) v.o. y de 50 a 100 mg/kg/día (c/6 h) i.m. o i.v.

Cefadroxil, cápsulas de 500 mg, sobres de 125 y 250 mg y suspensión de 125, 250 y 500 mg/5 mL. Dosis, adultos: 500 mg a 1 g 2 veces/día v.o. y niños 30 mg/kg/día (c/12 h) v.o.

Cefazolina, vial de 250 y 500 mg y de 1 g i.m., 1 y 2 g i.v. Dosis, adultos de 1 a 2 g c/8 h i.v.e i.m. y niños de 25 a 100 mg/kg/día (c/6 u 8 h) i.m.o i.v.

Segunda generación

Subgrupo de la cefuroxima: cefuroxima, cefaclor y cefamandol

Subgrupo de la cefamicina: cefoxitin y cefotetán

Espectro. Estreptococos, estafilococos (no los estafilococos aureus resistentes a meticilina), *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Proteus* indol positivo, *Enterobacter, Moraxella, Serratia, Neisserias* y anaerobios. Frente a *Bacteroides fragilis* y anaerobios la mayor actividad la posee el subgrupo de las cefamicinas.

Usos. Se emplean en el tratamiento de infecciones urinarias por microorganismos sensibles. Existe una cobertura confiable para gramnegativos.

Preparados, vías de administración y dosis. Cefaclor, cápsulas de 250, 500 y 750 mg, sobres de 125, 250, 500 mg y suspensión de 125 y 250 mg/5 mL. Dosis, adultos de 250 a 500 mg 2 veces/día. v.o. y en niños 40 mg/kg/día (c/8 h) v.o.

Cefamandol, vial de 500 mg y 1 y 2 g. Dosis, adultos de 1 a 2 g c/4 o 6 h i.m. o i.v. y niños de 50 a 150 mg/kg/día (4 o 6 h) i.m. o i.v.

Cefotetán, vial de 1 y 2 g. Dosis, adultos de 1 a 3 g c/12 h i.m.o i.v. y niños de 40 a 80 mg/kg/día (c/12 h) i.m., i.v.

Cefoxitin, vial de 1 g i.m., 1 y 2 g i.v. Dosis, adultos de 1 o 2 g c/4 o 8 h i.m. o i.v. y niños de 80 a 160 mg/kg/día (c/4 o 6 h) i.m. o i.v.

Cefuroxima, vial de 250, 750 mg, 1 y 5 g. Dosis, adultos de 1,5 g c/8 h i.m. o i.v. y niños de 50 a 100 mg/kg/día (c/6 u 8 h) i.m. o i.v.

Tercera generación

Cefixima, cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima

Espectro. Gramnegativos fundamentalmente enterobacterias, incluyendo cepas productoras de penicilinasa, *Serratia, Citrobacter, Haemophilus influenzae*, *N. gonorrhoeae, Pseudomonas*, y microorganismos anaerobios. Grampositivos: estafilococos, estreptococos y neumococos sensibles a penicilina. No son activas frente a *S. aureus* resistentes a meticilina y *Enterococcus*.

Usos. Se utilizan en el tratamiento de infecciones del tracto urinario por microorganismos gramnegativos adquiridos en la comunidad y nosocomiales (pielonefritis no complicada y complicada) y en la terapéutica de las infecciones del tracto urinario no complicadas (cefixima). Pueden emplearse en el tratamiento de abscesos corticales por microorganismos gramnegativos asociados a aminoglucósidos.

Preparados, vías de administración y dosis. Cefixima, cápsulas de 200 y 400 mg, sobres de 100 mg y suspensión de 20 mg/mL y 100 mg/5 mL). Dosis, adultos 400 mg/día (c/12 o 24 h) v.o. y niños 8 mg/kg/día (c/12 o 24 h) v.o.

Cefotaxima, vial de 1 g i.m., 250, 500 mg, 1, 2 g i.v. Dosis, adultos de 1 a 2 g c/4 o 12 h i.v. o i.m. y niños de 50 a 200 mg/kg/día (c/4 o 6 h) i.m. o i.v.

Ceftriaxona, vial de 250, 500 mg, 1 g i.m. e i.v., 2 g i.v. Dosis, adultos de 1 a 2 g c/12 o 24 h i.v. o i.m. y niños de 50 a 75 mg/kg/día (c/12 o 24 h) i.v. o i.m.

Ceftazidima, vial de 500 mg, 1, 2 g. Dosis, adultos de 1 a 2 g c/8 h i.v. o i.m. y niños de 90 a 150 mg/kg/día i.v. o i.m.

Cuarta generación

Cefepima

Espectro. Grannegativos aerobios resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y estafilococo dorado y estreptococos sensibles a penicilina.

Usos. Se utiliza en pielonefritis agudas con riesgo de infección por microorganismos multirresistentes y/o inestabilidad hemodinámica y en prostatitis bacterianas secundarias a la utilización de sonda vesical en las que el microorganismo probable sea Pseudomonas aeruginosa.

Preparados, vías de administración y dosis. Vial de 500 mg, 1 y 2 g. Dosis, adulto de 1 a 2 g/ 8 o 12 h i.m. o i.v. y niño de 100 a 150 mg/kg/ día en 3 dosis.

Carbapenémicos

Imipenem, meropenem y ertapenem

Espectro. Gramnegativos incluyendo Pseudomonas aeruginosa y enterobacterias, grampositivos y anaerobios, incluyendo el *Bacteroides fragilis*. Son resistentes *E. faecium* y la mayoría de las cepas de estafilococo dorado resistentes a meticilina y *estafilococos epidermidis*. El meropenem posee un espectro similar al imipenem, pero con menos actividad frente a cocos grampositivos.

Usos. Se emplean en el tratamiento de sepsis urinarias complicadas y no complicadas por microorganismos nosocomiales resistentes que necesitan terapia parenteral de amplio espectro.

Preparados, vías de administración y dosis. Imipenem-cilastatina, vial de 500 mg i.v., de 250 y 500 mg i.m. Dosis de 500 mg a 1 g c/6 h i.m., i.v. Administrar lentamente en no menos de 30 min y niños de 50 a 100 mg/kg/día (c/6 u 8 h i.v.).

Meropenem, vial de 250, 500 mg y 1 g. Dosis, de 0,5 a 1 g c/8 h i.v. Puede administrarse en bolo de 5 min; preferentemente lento en 30 min.

Ertapenem, vial 1 g. Dosis, 1 g/ día i.m. o i.v. (diluir en 50 mL de SSF) en 30 min.

Monobactamas

Aztreonam

Espectro. Su espectro es similar al de los aminoglucósidos. Gramnegativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, especies de Enterobacter, especies de Citrobacter, *Proteus mirabilis*, gonococo, *Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*. No es útil en sepsis por grampositivos ni anaerobios.

Usos. Se utiliza en el tratamiento de sepsis urinarias en pacientes alérgicos a las penicilinas.

Preparados, vías de administración y dosis, vial de 500 mg, 1, 2 g i.v. y 1 g i.m. Dosis, de 1 a 2 g c/6 o 12 h i.m. o i.v.

Aminoglucósidos

Amikacina, netilmicina y gentamicina

Espectro. *Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter, Citrobacter, Providencia, Enterococcus, S. aureus* y *M. tuberculoso.*

Usos. Se emplean en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario asociados a cotrimoxazol o ampicillín. La disponibilidad de antimicrobianos de amplio espectro y la toxicidad conocida de los aminoglucósidos han devaluado su papel en la terapéutica, de preferencia se utilizan en las infecciones por gramnegativos resistentes y en combinación con betalactámicos para lograr efecto sinérgico frente a enterococos, *Streptococcus viridans* resistentes a penicilina, estafilococo dorado y estafilococo epidermidis (gentamicina).

Preparados, vías de administración y dosis. Amikacina, bulbo de 250 y 500 mg.

Dosis de carga de 5 a 7,5 mg/kg seguido de 15 mg/kg/día (c/8 h o c/12 h), i.m. o i.v. Se puede administrar la dosis total diaria en infusión i.v. por 30 min.

Netilmicina, vial de 15, 50, 100, 150, 200 y 300 mg. Dosis de 4 a 6,5 mg/kg/día (dosis única c/ 12 h o c/ 8 h). Máximo de 6,5 mg/kg. i.m. o i.v.

Gentamicina, ámpulas de 20, 40, 80 y 240 mg. Dosis, adultos, dosis de carga de 2 mg/kg y después de 3 a 5 mg/kg/día (c/8 h). Máximo de 5 mg/kg i.m. o i.v.

Se puede administrar la dosis total diaria en infusión i.v. por 30 min y niños de 6 a 7,5 mg/kg/día (c/ 8 h).

Glucopéptidos

Vancomicina

Espectro. Su espectro antimicrobiano incluye las bacterias grampositivas aerobias y anaerobias; *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans* y neumococos incluyendo neumococos resistentes a penicilina, cepas

Tabla 29.6. Tratamiento empírico de las infecciones del tracto urinario

Enfermedad	Antimicrobiano: dosis y vías de administración
Pielonefritis aguda	Sin criterio de ingreso: cefixima o ceftibuteno 400 mg/día v.o. o cefonicida o ceftriaxona 1 g/día i.m. Un aminoglucósido dosis única i.m. diario o fluorquinolona v.o. (ciprofloxacino o levofloxacino) Con criterio de ingreso: sin riesgo de infección por microorganismos multirresistentes y estabilidad hemodinámica: cefalosporina de tercera generación, aztreonam, ertapenem o un aminoglucósido intramuscular o intravenoso dosis única diaria y con riesgo de infección por microorganismos multirresistentes y /o inestabilidad hemodinámica: ceftazidima o cefepima o aztreonam más ampicilina. Si alergia a la penicilina sustituir por vancomicina o teicoplanina o monoterapia con carbapenémicos o piperacilina-tazobactam. Se puede adicionar aminoglucósidos a cualquiera de los tratamientos indicados. Con la mejoría del paciente se puede seguir por la vía oral con cotrimoxazol o ciprofloxacina hasta completar los 14 días
Cistitis aguda no complicada	Cefuroxima 250 mg/12 h o cefixima o ceftibuteno 400 mg vía oral Levofloxacina 500 mg/día o ciprofloxacina 250-500 mg/c 12 h vía oral por 3 días Amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg-125 mg/ 8-12 h vía oral por 3 o 5 días Fosfomicina-trometamol 3 g dosis única vía oral Nitrofurantoína 50 mg/6 h por 7 días vía oral
Cistitis aguda complicada	Cefuroxima 250 mg/12 h o cefixima o ceftibuteno 400 mg/día v.o. por 7 días
Prostatitis bacteriana aguda	Cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima), aztreonam, ertapenem, ciprofloxacina, levofloxacina o un aminoglucósido. Con la mejoría del tratamiento continuar por la vía oral con cotrimoxazol, ciprofloxacina o levofloxacina por 1 mes

Tabla 29.6. Continuación.

Enfermedad	Antimicrobiano: dosis y vías de administración
Prostatitis bacteriana crónica	Según los resultados del antibiograma Si se utiliza cotrimoxasol mantener por 3 meses, si se utiliza una fluorquinola mantener por 4 o 6 semanas
Epididimitis aguda de transmisión sexual	Ceftriaxona 1 g intramuscular o intravenoso más doxiciclina 100 mg c/ 12 h vía oral. Sustituir ceftriaxona por cefixima 400 mg/ 24 h al segundo día de tratamiento si evolución favorable por 10 días o monoterapia con levofloxacina 500 mg/día vía oral por 10 días
Epididimitis de transmisión no sexual	Cefotaxima 1 g/ 8 h o ceftriaxona 1 g/ día. Posteriormente ajustar según antibiograma, de preferencia fluorquinolonas y cotrimoxazol por 4 semanas

Tomado de: *Guía de Terapéutica antimicrobiana*. Mensa J., Gatell J.M., Jiménez de Anta M.T., Prats G., Domínguez- Gil, A.Decimocuarta Edición. 2004.

de *S. aureus* y *S. epidermidis* sensibles o resistentes a meticilina, productores o no de penicilinasa; enterococos (*E. faecium* exhibe alta resistencia) *Clostridium*, incluyendo *C. difficile* y *Corynebacterium* spp.

Usos. Se emplea en el tratamiento de las sepsis urinarias por estafilococo dorado resistente a meticilina.

Preparados, vías de administración y dosis. Bulbo de 500 mg y 1 g. Dosis, adultos de 15 mg/kg c/ 12 h. Disolver en 100 a 250 mL de solución salina 0,9 %. En infusión por 1 h. Máximo de 2 g. i.v.; niños 10 mg/kg c/6 h. Disolver en 25 mL de solución salina 0,9 %. En infusión por 1 h y en neonatos e infantes, dosis inicial de 15 mg/kg, primera semana de nacido 10 mg/kg c/12 h y en el primer mes en lo adelante 10 mg/kg c/8 h.

En la tabla 29.6 se describe el tratamiento empírico de las infecciones del tracto urinario.

Bibliografía

Chambers, H.F. y M.A. Sande (1996): "Antimicrobial agents. The aminoglucosides". En Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutic. Editorial Mc Graw Hill, New York, 9na. ed., pp. 1103- 1122.

Edson, R.S. (1999): "The aminoglucosides". Mayo Clinic Proc; 74: 519.

(2000): "Gatifloxacin and moxifloxacin: two new fluoroquinolones". Med Lett Drugs Ther ; 432: 15.

Hooper, D.C. (1999): "New uses and old quinolones and the challenge of resistence". Clin Infect Dis; 30: 243.

Jacobs, R.A. y J.B. Guglielmo (2000): "Antiinfective chemotherapeutic & antibiotic agent". En Tierney, L.M., S.J. McPhee y M.A. Papadakis Lange. Current medical diagnosis & treatment. Editorial Mc Graw-Hill, New York, 40 ed., pp. 1494-1537.

Johnson, M.R. y D.J. Ritchie (2001): "Antimicrobials". En Ahyas, N., K. Flood, S. Paranjothi y R.A. Schaiff. The washintong manual of medical therapeutics. Lippincott Williams & Wilkins, Washington, 30 ed., pp. 275-278. Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/book/12706223/view/949.

Katzung, B.G. (1998): Basic & clinical pharmacology. Appleton & Lange, San Francisco, 7ma. ed., pp. 761-770.

Linares, A. (2002): Temas de antimicrobianos. Colección Salud y Sociedad. Editorial Simón Bolívar, pp. 27-97.

Mandell, G.L. y W.A. Petry (1996): "Antimicrobial agents. Sulfonamides, trimetoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections". En Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutic. New York, 9na. ed., pp. Mc Graw Hill. p.1057-1072.

Mandell, G.L. y W.A. Petry (1996): "Penicillins, cephalosporins, and other b-lactam antibiotics. En Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutic. Editorial Mc Graw-Hill, New York, 9na. ed., pp. 1073-1102.

Mensa, J., J.M. Gatell, M.T. Jiménez de Anta, G. Prats y A. Domínguez-Gil (2004): "Etiología, exploraciones y tratamiento empírico de síndromes de causa infecciosa". En Guía de terapéutica antimicrobiana. Masson, España, 14 ed., pp. 273-386.

Nicolle, L.E. (2001): "Bacterial infections of the urinary tract in women". En Raquel, R.E. y E.T. Bope. Lasted approved methods of treatment for the practicing physician. Conn's current therapy. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 53 ed., pp. 697-700, Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/book/12706223/view/935.

Range, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Churchill, Livingstone, 4ta. ed., pp. 685-707.

Rodríguez, C (2004): "Infección urinaria y embarazo". Disponible en URL: http://jagua.cfg.sld.cu/ginecologia/infeccurinaria.htm obtenida el 4 nov.

Ronald, A.R. (2001): "Bacterial infections of the urinary tract in men and boys". En Raquel, R.E. y E.T. Bope. Lasted approved methods of treatment for the practicing physician. Conn's current therapy. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 53

Capítulo 30

Incontinencia urinaria

Arlette Linares Borges
Luis M. Martín García †

Introducción

La incontinencia urinaria, definida como pérdida involuntaria de la orina en cualquier cantidad, de forma regular, en un lugar inconveniente, no es una enfermedad sino un síntoma o signo que tiene diferentes causas y origina grandes consecuencias sociales y psicológicas para el paciente. De 1,5 a 5 % de los hombres y de 10 a 25 % de las mujeres menores de 60 años la padecen y su prevalencia aumenta en personas aún mayores.

Existen varios tipos de incontinencia:

1. Incontinencia por estrés: es la pérdida de orina al toser, estornudar, correr o efectuar cualquier movimiento que aumente la presión intraabdominal y supere el mecanismo de cierre de la vejiga y no por contracción de esta. Se produce por incompetencia del esfínter uretral. Cuando esta incontinencia es severa, ocurre pérdida constante de orina debido a que el esfínter urinario no cierra adecuadamente (incontinencia total).
2. Incontinencia de urgencia: es el deseo irremediable de orinar e incapacidad de retrasar el vaciado; aumenta a medida que la vejiga se llena. Se produce por contracciones involuntarias del detrusor vesical.
3. Incontinencia por rebosamiento: es la pérdida constante de orina de la vejiga llena que ocurre sin sentir necesidad de vaciamiento, debido a obstrucción al flujo urinario o alteración neurogénica de la contractilidad vesical.
4. Incontinencia funcional: es la pérdida de orina que tienen las personas que padecen enfermedades que causan inmovilidad o interfieren con las funciones mentales y, por lo tanto, no logran la micción a tiempo en instalaciones sanitarias.
5. Incontinencia mixta: involucra más de un tipo de incontinencia.

Fisiopatología

El mecanismo de continencia urinaria depende de la capacidad de llenado eficiente de la vejiga, de los mecanismos de cierre uretrales y de la integridad de los mecanismos de control neurológico. La alteración de uno o más de estos factores produce incontinencia.

Capacidad de almacenamiento de la vejiga. La vejiga acomoda el volumen creciente de orina manteniendo una presión intravesical baja. Esta capacidad de llenado se afecta por contracciones involuntarias del detrusor de diversas causas o disminución de la capacidad de distensión por radiaciones pélvicas, cirugía de vejiga, disfunción de vejiga neurogénica, entre otras.

Mecanismos de cierre uretrales. En el hombre la porción membranosa y prostática de la uretra actúan como mecanismo de continencia primario, en la mujer toda la uretra actúa como mecanismo de continencia. En el mecanismo de cierre de la uretra intervienen el adosamiento de la mucosa uretral que actúa como sello y disminuye el tono uretral para prevenir las pérdidas, el tono del músculo liso de la pared uretral y el tono del músculo estriado de la pared uretral y el área periuretral.

Mecanismos de control neurológico. La micción es un acto parasimpático y motor somático que opera de forma refleja. Las contracciones peristálticas de las paredes vesicales aumentan progresivamente a medida que se incrementa el volumen de orina. Cuando la distensión llega a cierto límite, se hace consciente y el deseo de evacuar se desencadena; la urgencia de vaciamiento se transmite a través de los nervios pelvianos a los segmentos sacros S2-S4 de la médula espinal y en respuesta a esta de forma refleja llegan impulsos parasimpáticos a la vejiga para contraer el detrusor y relajar el esfínter interno y las fibras somático motoras que parten de los segmentos S2-S4 de la médula espinal envían impulsos por el nervio pudendo interno para relajar el esfínter externo y músculos perineales. El SNC puede facilitar o inhibir el reflejo de micción, que mantiene parcialmente inhibido excepto cuando se desea efectuarlo. Evita la micción aún en presencia de reflejo hasta que llega el momento adecuado o facilita la acción de los centros sacros de la micción ayudando a iniciar el reflejo (Fig. 30.1).

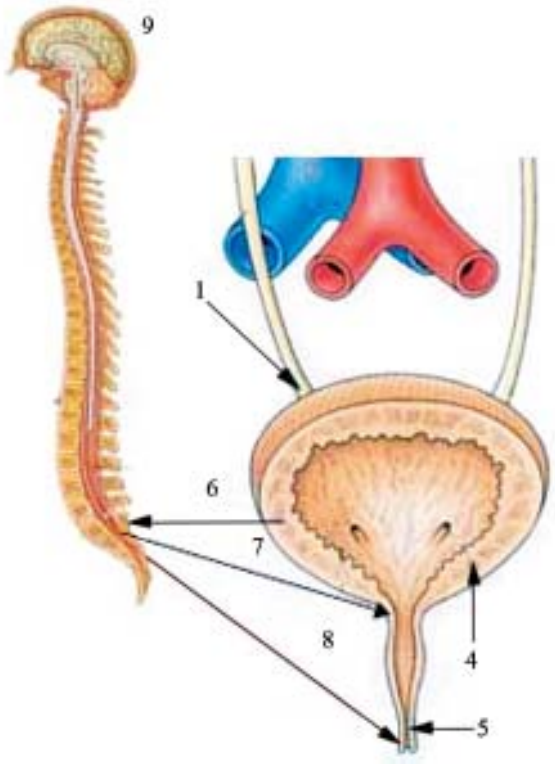


Fig. 30.1. Mecanismos reguladores de la micción. 1. Uréter. 2. Vena renal. 3. Arteria renal. 4. Músculo detrusor vesical. 5. Uretra. 6. La urgencia de vaciamiento se transmite hacia la médula espinal por los nervios pelvianos. 7. Estimulación parasimpática refleja que contrae el detrusor vesical y relaja el esfínter interno para producir el vaciamiento. 8. El nervio pudendo envía impulsos para relajar el esfínter externo en respuesta a los impulsos sensitivos que partieron del órgano. 9. El sistema nervioso central puede facilitar o inhibir la micción.

Teniendo en cuenta los tipos de incontinencia urinaria y los mecanismos y causas que la originan (Tabla 30.1) la utilización de medicamentos en el tratamiento de la incontinencia se basa en 2 aspectos fundamentales:

1. Tratar la inestabilidad del detrusor vesical.
2. Tratar la incompetencia del esfínter uretral.

La obstrucción al flujo urinario o la pérdida del tono del detrusor vesical son mecanismos responsables de la incontinencia por rebosamiento. No se tratará en este tema, ya que la causa más frecuente está relacionada con procesos obstructivos, cuyo tratamiento definitivo es quirúrgico como la hiperplasia benigna prostática que se describe posteriormente en el capítulo 31 y la pérdida del tono del detrusor vesical puede tratarse con agonistas colinérgicos como el betanecol solo por cortos períodos de tiempo en caso de retención urinaria aguda.

Los medicamentos que se utilizan para tratar la inestabilidad del detrusor son los siguientes:

1. Oxibutina.
2. Tolterodina.
3. Cloruro de trospio.
4. Propantelina.
5. Imipramina.
6. Flavoxato.
7. Diciclomina.
8. Doxepina.
9. Duloxetina.

Tabla 30.1. Mecanismos y causas de incontinencia urinaria

Tipo	Mecanismo	Causas
Incontinencia por estrés	Por incompetencia uretral	Pérdida de soporte anatómico: edad y multiparidad Déficit de estrógenos: menopausia Destrucción de uretra: traumas Prostactectomía Denervación de uretra: intervención quirúrgica y neuropatía periférica de la *diabetes mellitus*
Incontinencia de urgencia	Por contracciones involuntarias del detrusor	Idiopática Infecciones de vejiga *Diabetes mellitus* Demencia Enfermedad de Parkinson Esclerosis múltiple
Incontinencia por rebosamiento	Por obstrucción al flujo urinario o pérdida del tono del detrusor	Hiperplasia benigna de próstata *Diabetes mellitus* Constipación Vejiga neurogénica Medicamentos opiáceos y anticolinérgicos Traumas o cirugía de pelvis Daño de médula espinal

Los medicamentos que se utilizan para tratar la incompetencia del esfínter uretral son:

1. Estimulantes alfa adrenérgicos: efedrina, pseudoefedrina e imipramina.
2. Estrógenos.

Medicamentos para tratar la inestabilidad del detrusor

Cloruro de oxibutina

Química. Es una amina terciaria que actúa directamente por acción espasmolítica (Fig. 30.2).

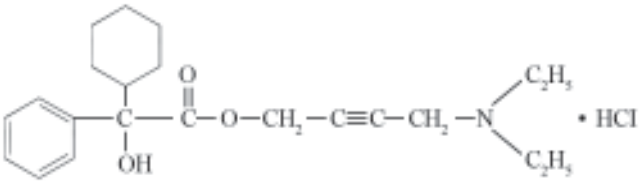


Fig. 30.2. Estructura química del cloruro de oxibutina.

Mecanismo de acción. Inhiben competitivamente la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M_3 en músculo liso vesical.

Acciones farmacológicas. Posee acción espasmolítica directa (tipo papaverínica) y acción antimuscarínica M_3 (tipo atropínica) sobre el músculo detrusor vesical por lo que inhibe las contracciones espontáneas del detrusor; como resultado aumenta la capacidad vesical de almacenamiento de la orina, disminuye la frecuencia de las contracciones involuntarias y retrasa el deseo inicial de vaciamiento.

No tiene efectos nicotínicos y no posee o posee muy poco efecto sobre el músculo liso de vasos sanguíneos.

Otras acciones. Experimentalmente la oxibutina ha mostrado acciones antihistamínicas, anestésica local, analgésica y muy baja actividad midriática y antisialogoga.

Farmacocinética. La oxibutina se absorbe por v.o. y por la piel intacta, la ingestión concomitante de alimentos no afecta el grado de absorción de esta y la biodisponibilidad del preparado de acción sostenida es mayor. Cuando se administra por v.o. comienza a actuar a los 30 a 60 min de administrada, el pico sérico se obtiene de 3 a 6 h posadministración y la acción antiespasmódica dura de 6 a 10 h. Cuando se administra por vía transdérmica es transportada a través del estrato córneo a la circulación sistémica, alcanzando una concentración promedio máxima de 3 a 4 ng/mL que se mantiene por 96 h. Se distribuye en pulmón, riñones y cerebro, su volumen de distribución es 193 L. Sufre extenso metabolismo hepático por el citocromo P450 (CYP 3 A4), el metabolito ácido fenilciclohexilglicólico es inactivo y el metabolito desetiloxibutina posee propiedades antimuscarínicas similares al compuesto original. Sufre circulación enterohepática y se excreta por la orina y heces fecales.

Efectos adversos. Son derivados de su acción anticolinérgica.

Más frecuentes. Náuseas, sequedad bucal y nasal, disminución de la sudoración, somnolencia y constipación.

Menos frecuentes. Cefalea, insomnio, visión borrosa, aumento de la PIO, midriasis, impotencia y vómitos.

Con la aplicación transdérmica se han reportado eritema, máculas, vesículas y prurito en el sitio de aplicación, diarreas y disuria como efectos adversos más frecuentes y dolor abdominal, náuseas, flatulencia, cefalea, fatiga y somnolencia como efectos adversos menos frecuentes.

Interacciones. El alcohol, los sedantes, relajantes musculares, antihistamínicos, anticonvulsivos, la codeína, clorpromacina y la amitriptilina aumentan la somnolencia de oxibutina. No presenta interacción con los alimentos.

La administración de fármacos con efectos anticolinérgicos aumenta la frecuencia y severidad de los efectos adversos.

Precauciones y contraindicaciones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con neuropatía autonómica, alteración de la función hepática y renal, HTA e hipertiroidismo.

Puede agravar los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, arritmias, hipertensión y esofagitis de reflujo.

Se contraindica en hemorragias agudas, enfermedad cardíaca, enfermedad obstructiva parcial o completa del TGI, glaucoma, hernia hiatal, atonía intestinal, *miastenia gravis*, hipertrofia prostática no obstructiva, uropatía obstructiva, íleo paralítico, colitis ulcerativa severa o colitis ulcerativa cuando existe megacolon tóxico, retención urinaria, pacientes geriátricos o debilitados con atonía intestinal.

No se deben conducir vehículos u operar máquinas riesgosas debido a la somnolencia que produce la oxibutina, las tabletas deben deglutirse enteras sin triturar con o sin alimentos.

No existen datos concluyentes acerca del uso en el embarazo y la lactancia por lo que debe evitarse. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no está establecida.

Se deben alternar los sitios de aplicación del sistema transdérmico de oxibutina para la misma semana de tratamiento; siempre sobre la piel seca e intacta.

Usos. Se utiliza en el tratamiento de la incontinencia urinaria por hiperactividad del detrusor vesical.

Preparados, vías de administración y dosis. Solución de 5 mg/5 mL, tabletas de 5 mg (acción corta) y de 5, 10 y 15 mg (liberación sostenida). Sistema transdérmico de 36 mg de oxibutina que libera 3,9 mg/ día, v.o. y transdérmica. Dosis, adultos 5 mg 2 o 3 veces/día, máximo de 30 mg/ día. Dosis inicial para preparados de liberación sostenida 5 mg/día. Las dosis se incrementan en 5 mg cada 7 días. Sistema transdérmico: 2 veces/semana, en la piel del abdomen, la cadera o los glúteos (c/ 3 o 4 días) y niños mayores de 5 años, 5 mg 2 veces/día, máximo de 5 mg 3 veces/día.

Tolterodina

Química. Es una amina terciaria con estructura química similar al flavoxato y la oxibutina (Fig. 30.3).

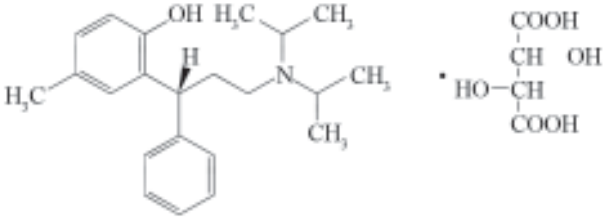


Fig. 30.3. Estructura química de la tolterodina.

Mecanismo de acción. Inhibe competitivamente la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M_1, M_2 y M_3 en el músculo liso vesical.

Acciones farmacológicas. Disminuye las contracciones del músculo detrusor vesical en vejigas normales e hiperactivas.

Farmacocinética. Presenta buena absorción oral, los alimentos aumentan su biodisponibilidad y el pico sérico se obtiene de 1 a 2 h después de ser administrada, el compuesto original se une en 96 % a las proteínas plasmáticas y su metabolito se une en 64 %. La semidesintegración es de 2 a 3 h para el compuesto original. El metabolismo de primer paso que sufre el medicamento está determinado genéticamente por la capacidad del individuo de metabolizarlo, la mayoría de los pacientes posee el fenotipo oxidante extenso, en estos el medicamento sufre un intenso metabolismo de primer paso y es metabolizado para formar el metabolito activo 5-hidroximetil que contribuye a la acción antimuscarínica del compuesto original, en una pequeña parte de los pacientes predomina el fenotipo pobre oxidante, en este caso es metabolizado a compuestos inactivos. Después de administrar 6,4 mg de tolterodina en solución acuosa en hombres sanos se obtienen efectos sobre la inhibición de la función de la vejiga urinaria a la hora y persiste por 5 h. La distribución de tolterodina en la mayoría de los fluidos y tejidos no está caracterizada y su farmacocinética se afecta sustancialmente en pacientes con insuficiencia hepática; aunque la farmacocinética del compuesto no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal la excreción renal del medicamento y su metabolito activo 5 hidroximetil es insignificante por lo que no se espera disminución del aclaramiento total en pacientes con insuficiencia renal. Se excreta principalmente por el riñón, una pequeña parte se excreta por las heces fecales.

Efectos adversos. La tolterodina puede producir efectos adversos anticolinérgicos similares a la oxibutina.

Más frecuentes. Cefalea, sequedad bucal y xeroftalmía.

Menos frecuentes. Vértigo, mareos, fatiga, somnolencia, nerviosismo, somnolencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, diarreas, vómitos, ganancia de peso, flatulencia, alteración de la acomodación y otras alteraciones visuales, *rash*, eritema, sequedad piel y prurito.

Otros. Infecciones del tracto respiratorio superior (bronquitis, faringitis, sinusitis y laringitis), tos, infección urinaria, disuria, retención urinaria, alteraciones de la micción, artralgias, dolor de espalda, dolor torácico, decaimiento, fatiga, hipertensión y síntomas tipo flushing.

No existen evidencias de que el medicamento sea mutagénico o carcinogénico.

Interacciones. Son similares a la oxibutina.

En individuos con fenotipo oxidante extenso los fármacos que inhiben la isoenzima 2D6 del citocromo P450 como la fluoxetina aumentan las concentraciones séricas de tolterodina y disminuyen las concentraciones séricas del metabolito porque bloquean el metabolismo del medicamento en el hígado.

En individuos con fenotipo oxidante pobre los fármacos que inhiben la isoenzima 3 A4 como itraconazol, miconazol, ketoconazol y eritromicina aumentan las concentraciones de tolterodina por lo que se debe reducir su dosis.

Precauciones y contraindicaciones. Los pacientes que reciben medicamentos que inhiben la isoenzima 3 A4 del citocromo P450 deben reducir la dosis a 1 mg 2 veces/día.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con obstrucción importante del flujo urinario y estenosis pilórica por la posibilidad de retención urinaria y gástrica. Se debe reducir la dosis en la insuficiencia hepática y utilizar con cuidado en la insuficiencia renal por el riesgo de alterar la farmacocinética de los metabolitos del medicamento. Está contraindicada en la retención urinaria, retención gástrica, glaucoma de ángulo cerrado no controlado, hipersensibilidad al compuesto original o a sus componentes, individuos menores de 18 años, embarazo (en estudios en animales ha producido muerte del embrión, disminución del peso fetal, alteraciones digitales, hemorragias intraabdominales, alteraciones del esqueleto y paladar hendido) y en la lactancia.

Usos. Se utiliza en el tratamiento de la incontinencia urinaria por hiperactividad del detrusor vesical.

Preparados, vías de administración y dosis. Tabletas de 1 y 2 mg, cápsulas de liberación sostenida de 2 y 4 mg. Dosis, 2 mg 2 veces/día y reducir a 1 mg 2 veces/día según la respuesta del paciente v.o.

Cloruro de trospio

Química. Es un compuesto de amonio cuaternario ($C_{25}H_{30}ClNO_3$) con acción antimuscarínica y antiespasmódica.

Mecanismo de acción. Inhibe competitivamente la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M_1, y M_3 y con menor afinidad los receptores muscarínicos M_2, en músculo liso vesical.

Acciones farmacológicas. Inhibe las contracciones espontáneas del detrusor, por lo que disminuye la frecuencia de las contracciones involuntarias y retrasa el deseo inicial de vaciamiento aumentando la capacidad vesical de almacenamiento de la orina.

Otras acciones. Inhibe la secreción ácida y la motilidad gatrointestinal.

Farmacocinética. La biodisponibilidad es de 10 % después de ser administrado por v.o. que se reduce si se administra con alimentos ricos en grasa. Su pico sérico se alcanza alrededor de las 5 h, se une a las proteínas plasmáticas en 50 a 85 %, su volumen de distribución es de 395 L y su t ½ es de 20 h. Su vía metabólica no está completamente definida pero se sabe que el citocromo P450 no contribuye de manera significativa a su eliminación. Se excreta por las heces fecales (85 %) y por la orina (6 %). La farmacocinética del cloruro de trospio no se ha evaluado en pacientes pediátricos.

Efectos adversos. Los más frecuentes son la sequedad bucal y la constipación. Se han reportado cefalea, fatiga, dispepsia flatulencia y retención urinaria.

Interacciones. Puede aumentar la frecuencia y severidad de los efectos anticolinérgicos cuando se administra con este tipo de medicamentos. La coadministración con medicamentos que se excretan por secreción tubular como digoxina, morfina y vancomicina puede potencialmente aumentar las concentraciones séricas del cloruro de trospio por inhibición de su secreción tubular.

Precauciones y contraindicaciones. Debe tenerse precaución en pacientes con disminución de la motilidad gastrointestinal, miastenia gravis, glaucoma de ángulo estrecho controlado y colitis ulcerativa. Se debe ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y en la edad geriátrica. Se debe administrar antes de las comidas o con el estómago vacío. Se contraindica en el embarazo (produce toxicidad materna y disminución de la supervivencia en animales de laboratorio), retención gástrica, hipersensibilidad al trospio, glaucoma de ángulo estrecho no controlado y retención urinaria. No sabe si se excreta por la leche materna. La seguridad y eficacia del cloruro de trospio no está establecida en la edad pediátrica.

Usos. Se utiliza en el tratamiento de la incontinencia urinaria por inestabilidad del detrusor.

Otros usos. Se utiliza como antispasmódico en los procederes endoscópicos gastrointestinales y de las vías urinarias, en la hipermotilidad gastrointestinal y piloroespasmo.

Preparados, vías de administración y dosis. Tabletas de 20 mg. Dosis, adultos 20 mg 2 veces/día, v.o., 1,2 mg i.v. lenta y 1 mg de 1 a 5 v/día, v.r. y niños de 0,5 a 0,75 mg 2 a 4 veces/día, vía rectal.

Propantelina

Es un compuesto sintético con estructura de amonio cuaternario.

Mecanismo de acción. Antagoniza los efectos de las acetilcolina sobre receptores muscarínicos en la vejiga de forma no selectiva.

Acciones farmacológicas. La propantelina reduce las contracciones de la vejiga, disminuye la presión intravesical e incrementa la capacidad de almacenamiento de la vejiga.

Otras acciones. Son consecuencia de su efecto anticolinérgico; reduce las secreciones gastrointestinales, respiratorias y de glándulas secretoras no digestivas, reduce el tono de vías biliares y dilata pelvis, cálices y uréteres, aumenta la automaticidad del nodo SA y la

velocidad de conducción AV, produce dilatación pupilar y parálisis de la acomodación.

Farmacocinética. La propantelina presenta buena biodisponibilidad oral, se obtiene un pico sérico de 21 ng/mL después de una dosis de 30 mg por v.o. Posee una semidesintegración de 1,6 h y se metaboliza de manera extensa por el hígado. El 70 % de una dosis se excreta por vía renal en forma de metabolitos.

Efectos adversos. Efectos anticolinérgicos secundarios.

Precauciones y contraindicaciones. Las referidas a los medicamentos con efectos anticolinérgios, ya descritas.

Usos. Se utiliza en el tratamiento de la incontinencia de urgencia.

Preparados, vías de administración y dosis. Tabletas de 15 mg. Dosis, 15 mg 3 veces/día, v.o.

Imipramina

Mecanismo de acción. Actúa como agonista alfa adrenérgico y anticolinérgico.

Acciones farmacológicas. Aumenta la resistencia del tracto de salida de la vejiga y uretra y produce un efecto relajante sobre el músculo liso de la vejiga.

Las acciones farmacológicas sobre el SNC se describen en el capítulo 1 en los psicofármacos.

Precauciones. La dosis no debe exceder de 2,5 mg/kg/día, ya que se han reportado cambios electrocardiográficos de significación no conocida en pacientes pediátricos.

Usos. Se emplea en el tratamiento de la incontinencia urinaria por hiperactividad del detrusor (incontinencia de urgencia), en la incontinencia de esfuerzo y en la enuresis en niños de 6 años o más como terapia complementaria.

La eficacia y seguridad del medicamento para tratar la enuresis en niños menores de 6 años y para el tratamiento crónico como terapia complementaria en niños de 6 años o más no está establecida, por lo que deben establecerse períodos libres de imipramina después de un esquema terapéutico adecuado con respuesta favorable. En la actualidad se utilizan otros medicamentos como la desmopresina, un polipéptido sintético estructuralmente relacionado con la HDA que se administra por vía intranasal (20 a 40 g con spray nasal), 0,2 mL de solución nasal o por v.o. 0,2 mg antes de dormir.

Preparados, vías de administración y dosis. Tabletas de 25 mg. Dosis, adultos de 10 a 25 mg 1 a 3 veces/día y niños de 25 mg/día 1 h antes de dormir. Aumentar hasta 50 mg en niños de 6 a 12 años y hasta 75 mg en niños mayores de 12 años si no hay respuesta al medicamento después de una semana, v.o.

Las propiedades farmacológicas de la imipramina se describen en el capítulo 1.

Flavoxato

Es un medicamento espasmolítico de las vías urinarias.

Mecanismo de acción. Actúa directamente sobre el músculo liso y contrarresta el espasmo muscular.

Farmacocinética. Se absorbe bien por el TGI, inicia su acción a los 55 min con un efecto máximo a los 112 min. El 57 % del medicamento se excreta por el riñón en 24 h.

Efectos adversos. Con el uso de flavoxato pueden aparecer toxicidades en diferentes órganos y sistemas: vértigo, cefalea, somnolencia, nerviosismo, confusión mental especialmente en ancianos, náuseas, vómitos, sequedad bucal, leucopenia, taquicardia, urticaria, eosinofilia, hiperpirexia, aumento de la PIO, visión borrosa, alteraciones en la acomodación y disuria.

Precauciones y contraindicaciones. No se debe emplear en enfermedades obstructivas del TGI, uropatías obstructivas del tracto urinario bajo, hemorragia gastrointestinal, embarazo, lactancia y en niños menores de 12 años. Se debe administrar con precaución en pacientes en los que se sospecha glaucoma.

Usos. Se utiliza para el alivio sintomático de la disuria, urgencia, nicturia, dolor suprapúbico, frecuencia e incontinencia de pacientes con cistitis, prostatitis, uretritis, uretrocistitis y uretrotrigonitis.

Preparados, vías de administración y dosis. Tabletas de 100 mg. Dosis, adultos y niños mayores de 12 años 1 o 2 tabletas 3 o 4 veces/día, v.o.

Medicamentos para tratar la incompetencia del esfínter uretral

Efedrina

Es una amina simpaticomimética con efecto sobre receptores alfa y beta.

Mecanismo de acción. Estimula receptores alfa 1 adrenérgicos de las células del músculo liso en la base de la vejiga por lo que aumenta la resistencia a la salida de la orina.

Acciones farmacológicas. Produce vasoconstricción del músculo liso de la base vesical.

Estimula la liberación de norepinefrina de neuronas simpáticas por lo que incrementa la presión uretral.

Otras acciones. Aumenta la FC, el GC y la RVP; produce broncodilatación y estimula el SNC.

Farmacocinética. La efedrina se absorbe rápida y completamente por vía sistémica, después de ser administrada por v.o. su efecto dura alrededor de 4 h,

una pequeña parte del fármaco se metaboliza lentamente en el hígado, su semidesintegración es de 3 a 6 h, el compuesto original y los metabolitos se excretan por el riñón; mayormente de forma inmodificada.

Efectos adversos. Se originan, generalmente, por sobredosis. Pueden aparecer HTA, cefalea, ansiedad, mareos, confusión, delirios, alucinaciones, dificultad respiratoria, palpitaciones, sudoración, náuseas y vómitos.

Interacciones. No se debe combinar con otras aminas simpaticomiméticas.

Los bloqueadores alfa adrenérgicos, la reserpina y la metildopa disminuyen la respuesta presora de la efedrina y los betabloqueadores bloquean su efecto broncodilatador y sobre el aparato cardiovascular. La administración de efedrina a pacientes anestesiados con halotano y ciclopropano induce la aparición de arritmias. La efedrina bloquea el efecto hipotensor de la guanetidina.

Precauciones y contraindicaciones. No se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad conocida a las aminas simpaticomiméticas (AMSM), en pacientes con glaucoma, en pacientes anestesiados con ciclopropano o halotano y en aquellos casos en que las AMSM estén contraindicadas (hipertiroidismo, diabetes, hipertensión, insuficiencia coronaria y enfermedad cardiovascular isquémica). Se debe emplear con precaución en pacientes que toman IMAO. La eficacia y seguridad del medicamento en la edad pediátrica no está establecida.

Usos. Se utiliza en el tratamiento de la incontinencia urinaria por incompetencia uretral.

Otros usos. Se utiliza en la hipotensión arterial durante la anestesia raquídea, como agente presor en estados hipotensivos después de simpatectomía o sobredosis de agentes bloqueadores ganglionares. Su empleo en el tratamiento del asma bronquial, como estimulante en la narcolepsia y depresión y en las crisis de Stoke-Adams con bloqueo cardíaco se ha sustituido por otros fármacos.

Preparados, vías de administración y dosis. Jarabe de 20 mg/5 mL. Dosis de 25 a 50 mg 4 veces/día, v.o.

Estrógenos

Mecanismo de acción. Aumentan la presión de cierre de la uretra.

Usos. Se utilizan en el tratamiento de la incontinencia por incompetencia del esfínter uretral en mujeres posmenopáusicas. Se reporta su uso en la incontinencia por hiperactividad del detrusor vesical. En algunos países no se utilizan para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Interacciones. Se produce efecto sinérgico sobre el cierre de la uretra cuando se combinan con agonistas alfa adrenérgicos.

Preparados, vías de administración y dosis. Estrógenos conjugados. Tabletas orales de 0,3; 0,625; 0,9; 1,25 y 2,5 mg y crema vaginal de 0,625 mg. Dosis. 2,5 mg 4 veces/día v.o., crema vaginal 1 vez al día, v.o. y vaginal.

Estradiol. Tabletas de 0,5, 1 y 2 mg y anillo vaginal de 2 mg. Dosis. 1 mg 3 veces/día. v.o. Insertar el anillo en la vagina cada 3 meses (por 90 días) vía vaginal

Las características farmacológicas de este grupo de medicamentos se detallan en el capítulo 18.

Bibliografía

Approved drugs for Nephrology/Urology. Disponible en URL: http://www.centerwatch.com/patient/drugs/area9.html.

Alhasso, A, C.M.A Glazener, R. Pickard: "N'Dow. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults (Cochrane Review)". Disponible en URL: http://www.update-software.com/abstracts/AB001842.htm.

Lukazewski, A.: "Incontinence specific treatment options". Disponible en URL: http://www.agenet.com/link.asp?DOC_10001.

Butler, R.N. (1999): "Urinary incontinence: key to diagnosis of the older woman". Geriatrics ; 54: 22-29.

Cavanaugh, J. (1990): "Como funciona el sistema urinario". En Gartley, Ch. Como tratar la incontinencia. Barcelona: Ancora. p. 50-69.

Curso de Formación en Incontinencia Urinaria, organizado por el departamento de Urología de la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra. Disponible en URL: http://www.unav.es/cun/html/noticias/n4.html.

Clinical Pharmacology. Disponible en URL: http://www.rxlist.com/cgi/generic3/sanctura_cp.htm.

Culligan, J. y M. Heit (2001): "Urinary Incontinence in women: evaluation and management". http://www.aafp.org/afp/20001201/2433.html.

Flavoxato. Disponible en URL: http://www.mdconsult.com/das/drug/view/1/1525/top.

Imipramina. Disponible en URL: http://www.mdconsult.com/das/drug/view/1/1048/top.

Junemann, K.P. (2001): "The managment of female urinary stress incontinence: the use of devices". BJU Int;87(5):449-55.

Jackson, S. (1999): "The effects of estrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: a doubleblind placebo-controlled trial". Br J Obstet Gynaecol; 106:711.

Knapp, P.M. (1998): "Identifying and treating urinary incontinence: the crucial role of the primary care physician". Postgrad Med; 103: 279.

Lyons, W.L., C.B Johnston, K.E. Covinsky y N.M Resnick. (2001): "Geriatric medicine. En Tierney, L.M., S.J. McPhee y M.A. Papadakis Lange. Current medical diagnosis & treatment. Editorial Mc Graw-Hill, New York, 40 ed., pp. 57-59. Disponible en URL: http://www.current-med.com/ch03.

Marshall, L.S., J.C. Presti y P.R. Carroll (2001): "Urology". En Tierney, L.M., S.J. McPhee y M.A. Papadakis Lange. Current medical diagnosis & treatment. Editorial Mc Graw-Hill, New York, 40 ed., pp. 927-968.

Peggs, J.F. (2001): "Urinary incontinence". En Raquel, R.E. y E.T. Bope. Lasted approved methods of treatment for the practicing physician. Conn's current therapy. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 53 ed., pp. 706-708. Disponible en URL: http://home.mdconsult.com/das/book/12706223/view/935.

Sherer, J. y D. Nissen (2001): Mosby gen rex. Mosby, St Lois, 11na. ed. Disponible en URL: http://www.home.mdconsult.com/das/drug/view/12706223.

Schultheiss, D., K. Hofner, M. Oelke, V. Grunewald y U. Jonas (2000): "Historical aspects of the treatment of urinary incontinence". Eur Urol; 38 (3): 352-62.

Swami, S.K.(1996): "Urge incontinence". Urol Clin North Am; 23: 417.

Stakin, D.R. y Y. Vardi (1990): "Urinary incontinence". En Siroki, M. y R.J. Krane Diagnosis and therapy. Little Brown Company., Boston, pp. 133-140.

Sanctura. Disponble en URL http://www.pliva.com/blob/SANCTURA%20Package%20Insert%205-29-04.pdf

Trospium. Disponble en URL http://www.rxlist.com/cgi/generic3/sanctura_cp.htm.

Trospium. Disponble en URL http://www.micromedex.com/products/updates/drugdex_updates/de/trospium.html.

Trospium. Disponble en URL http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html/MFT/PRODUCTO/P4815.HTM.

Trospium. Disponible en URL: http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/18030201.pdf.

Treatment of Urinary Incontinence at Mayo Clinic in Rochester. Disponible en URL: http://www.mayoclinic.org/urinary incontinence-rst/.

Urinary incontinence. Disponible en URL: http://promini.medscape.com/drugdb/disease_drugs.asp?DiseaseCode=281&DiseaseName=URINARY+INCONTINENCE"

Urinary incontinence. Disponible en URL: http://promini.medscape.com/drugdb/search_results_disease.asp? search_text=incontinen+urinary

Urinary Incontinence. Disponible en URL: http://www.merck.com/mrkshared/mmanual_home2/sec11/ch147/ch147a.jsp.

Urinary Incontinence. Disponible en URL: http://www.intelihealth.com/IH/ihtIH/WSIHW000/9339/10928.html.

Urinary Incontinence. Disponible en URL: http://www.inkabijou.co.uk/incontinence.htm.

Urinary Incontinence. Disponible en URL: http://www.utmedicalcenter.org/DepartmentSystem/xq/asp/id.A7C0D34EC3BD4744939C849C0337A254/app.0/N.1/C.1/Link.null/target.N/enorgid.1AE84785EA.

Urinary Incontinence. Disponible en URL: http://www.aafp.org/afp/20001201/2433.html.

DRUGS AND INCONTINENCE. Disponible en URL: http://www.sfcs.org.sg/continet/layinfo/drugs.html.

Capítulo 31

Hiperplasia benigna prostática

Arlette Linares Borges

Introducción

La próstata es un órgano retroperitoneal que se divide en 4 zonas: periférica, central, transicional y periuretral, rodea el cuello de la vejiga y la uretra y no posee cápsula definida, crece desde el nacimiento hasta la pubertad, a partir de esta su tamaño se incrementa rápido para alcanzar su peso normal sobre los 30 años, peso que se mantiene estable hasta los 45 años.

Cada zona prostática recibe influencias hormonales diferentes y son asiento de enfermedades neoplásicas distintas, las lesiones proliferativas hiperplásicas (hiperplasia benigna prostática) (HBP) se originan en la zona periuretral y transicional y se caracterizan por la formación de nódulos hiperplásicos constituidos por estroma fibromuscular y glándulas.

La incidencia de hiperplasia benigna aumenta con la edad; estudios histológicos de autopsias demuestran que la enfermedad tiene una prevalencia de 20 % en hombres de 41 a 50 años, de 50 % en hombres de 51 a 60 años y en el 8vo. decenio de la vida la prevalencia es mayor de 90 %. El 50 % de los pacientes que presentan signos microscópicos de hiperplasia tienen aumento de tamaño apreciable clínicamente y 50 % de ellos tiene síntomas clínicos.

El tratamiento definitivo de la HBP es quirúrgico. Desde el punto de vista clínico está dirigido a contrarrestar los mecanismos fisiopatológicos que favorecen el crecimiento prostático y la consiguiente obstrucción urinaria.

Fisiopatología

En la producción y desarrollo de la HBP intervienen múltiples factores. Muy importantes son la edad y las hormonas masculinas, ya que la enfermedad es excepcional en varones menores de 40 años y la castración produce atrofia prostática.

Existen varias teorías que tratan de explicar la producción de la HBP, una de las más importantes expone que el crecimiento prostático está regulado por factores neurohormonales.

Teorías o mecanismos moleculares que regulan la expresión genética del crecimiento e hiperplasia del músculo liso prostático:

1. El aumento de la actividad de la enzima 5 reductasa y receptores andrógenicos producen hiperplasia celular y estromal.
2. El aumento de los niveles de estrógenos y reducción de los niveles de testosterona en la circulación originan hiperplasia estromal.
3. El desbalance entre proliferación y muerte celular aumenta la longevidad del epitelio y el estroma.
4. El aumento de los factores de crecimiento epiteliales y factores de crecimiento fibroblásticos y la disminución de factores de transformación beta originan hiperplasia epitelial y estromal (teoría de interacciones epitelio-estromales).

La hormona liberadora de hormona luteinizante hipotalámica estimula la liberación de la hormona luteinizante por la hipófisis y esta estimula la producción testicular de andrógenos (testosterona) por un mecanismo de retroalimentación. La testosterona difunde a las células prostáticas y por acción de la enzima 5 reductasa tipo 2 se transforma en dihidrotestosterona (DHT) en el citoplasma de las células del estroma prostático, la dihidrotestosterona actúa sobre estas células y sobre las células epiteliales próximas. Se une a un receptor de andrógenos y el complejo DHT-receptor se traslada al núcleo y activa la transcripción de factores de crecimiento que son mitógenos para las células del epitelio y el estroma produce el crecimiento celular (Fig. 31.1).

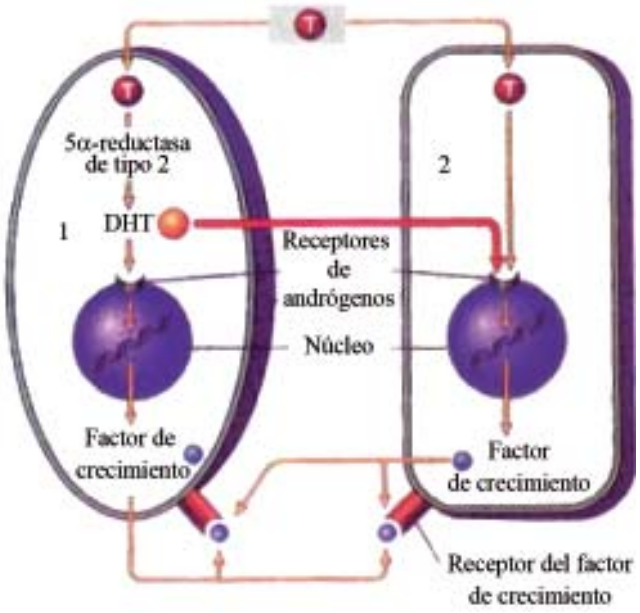


Fig. 31.1. Patogenia de la hiperplasia benigna prostática. Nótese el efecto de la dihidrotestosterona sobre las células del estroma y epitelio prostático.1. Células estromales. 2. Células epiteliales.

Modificado de: Cotran R S, Kumar V, Collins T. Aparato genital masculino En: Robbins. Patología estructural y funcional. 6 de. New York: Mac Graw Hill ; 2000. p.1055-1079.

Por la localización anatómica de la próstata, los nódulos hiperplásicos pueden comprimir y estenosar el conducto uretral y producir obstrucción parcial o total de este. La dificultad para evacuar la orina producto de la obstrucción, propicia que las fibras musculares de la pared de la vejiga se hipertrofien, lo que conlleva al engrosamiento del músculo detrusor vesical, progresivamente las fibras musculares se sustituyen por fibras colágenas, por lo que se reduce la contractilidad de la vejiga y esta pierde su función expulsiva. La progresión del cuadro obstructivo puede afectar el tracto urinario superior con dilatación y deterioro de la función renal.

Para contrarrestar el crecimiento celular se utilizan fármacos que bloqueen la acción de los andrógenos.

El aumento de la estimulación alfa adrenérgica de las terminaciones que inervan el músculo liso de la base y cuello de la vejiga, próstata y cápsula prostática, que aparece como mecanismo compensador para tratar de vencer la obstrucción, aumenta la resistencia intrauretral al flujo urinario. Para contrarrestar este efecto y disminuir la resistencia producida por las estructuras anatómicas sin afectar la contractilidad del detrusor se utilizan los bloqueadores de receptores alfa adrenérgicos.

Resultados preliminares de modelos de próstata humana *in vitro* indican que las catecolaminas pueden estimular el crecimiento prostático y que los bloqueadores alfa pueden inhibir este crecimiento y estudios con células *in vivo* demuestran que estos producen efecto de proapoptosis en las células que han proliferado anormalmente.

Medicamentos que inhiben la actividad androgenica:

1. Inhibidores de la enzima 5 α reductasa: finasterida y dutasterida.
2. Análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HL): nafarelina, buserelina, leuprolida, goserelina y triptorelina.
3. Antiandrógenos: ciproterona, flutamida, bicalutamida y zanoterona.
4. Estrógenos: dietilestilbestrol.
5. Progestágenos: acetato de megestrol.

Medicamentos que bloquean la actividad alfa adrenérgica:

1. Específicos:
   a) α_1-alfuzosina, terazosina, doxazosina y prazosina.
   b) $\alpha_{1\,a}$-tamsulosina.
2. Inespecíficos:
   a) α_1, α_2 fenoxibenzamina.

Medicamentos que inhiben la actividad androgénica

Finasterida

Química. Es un azasteroide sintético insoluble en agua (Fig. 31.2).

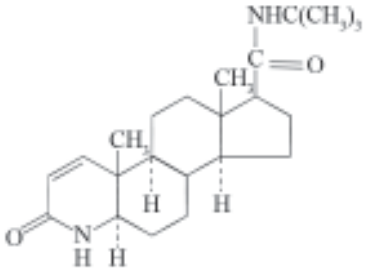


Fig. 31.2. Estructura química de la finasterida.

Mecanismo de acción. Inhibe la enzima intracelular 5 α reductasa tipo 2 que es la enzima responsable de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona en próstata, hígado y piel.

Acciones farmacológicas. Reduce el tamaño de la glándula prostática aproximadamente en 20 a 30 % después de 6 a 24 meses de tratamiento. La mejoría de los síntomas se mide por la puntuación obtenida en el baremo internacional de síntomas prostáticos

(Baremo internacional de síntomas prostáticos es un cuestionario para cuantificar la severidad de la obstrucción, engloba 7 preguntas que el paciente debe puntuar de 0 a 5, con lo que se obtiene un máximo de 35 puntos. El índice de síntomas mejora con el tratamiento mientras menor puntuación se obtenga). Disminuye los niveles de PSA sérico en 50 % en los pacientes con HBP.

Farmacocinética. La finasterida se absorbe por v.o., posee un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 76 L/ kg y se une a las proteínas plasmáticas en 90 %. El efecto máximo de la reducción de los niveles de DHT en suero se observan a las 8 h de administrar 5 mg de finasterida, su semidesintegración es de 8 h (rango de 6 a 15 h, n = 12) en individuos de 70 años y de 6 h (rango de 4 a 12 h, n = 12) en individuos de 45 a 60 años. Sufre metabolismo hepático extenso por el sistema microsomal P450, sus 2 metabolitos no poseen más de 20 % de la actividad inhibitoria del compuesto original. En un estudio en voluntarios sanos (n = 15) se comprobó que se excreta por vía renal en forma de metabolitos en 39 % y por vía fecal en 57 %. Atraviesa la BHE y no se necesita ajustar la dosis en la insuficiencia renal. La disminución de la eliminación que ocurre con la progresión de la edad en hombres no tiene relevancia clínica por lo que no es necesario ajustar la dosis en la edad geriátrica.

Efectos indeseables. En ensayos clínicos de 12 meses se ha comprobado que los efectos adversos más frecuentes son impotencia, disminución de la libido y disminución del volumen de la eyaculación (no se afecta la función sexual normal).

Se reportan efectos menos frecuentes en menos de 1 % de los pacientes en el aparato genitourinario (disuria, dolor testicular), SNC (mareos, cefalea, astenia y trastorno de ansiedad generalizada) y en el TGI (diarreas, dolor abdominal, flatulencia y náuseas).

La finasterida no tiene afinidad por el receptor androgénico y no posee actividad androgénica, antiandrogénica, estrogénica o progestacional. No tiene efectos sobre los niveles circulantes de cortisol, TSH, tiroxina ni afecta el perfil de lípidos sanguíneos (colesterol total, LDL y HDL).

Interacciones. No posee interacciones de relevancia clínica.

Usos. Se utiliza en el tratamiento de la HBP sintomática para reducir el tamaño prostático y con ello mejorar los síntomas y reducir el riesgo de retención urinaria y cirugía de próstata.

Otros usos. Alopecia androgénica en pacientes genéticamente predispuestos (solo en hombres).

Precauciones y contraindicaciones. Se deben evaluar enfermedades que puedan imitar la sintomatología de la HBP: vejiga hipotónica, enfermedades neurogénicas, infección urinaria y cáncer de próstata.

Se contraindica cuando existe hipersensibilidad al fármaco o a sus componentes o a otro inhibidor de la enzima 5 α reductasa, en niños, mujeres embarazadas o futuras embarazadas y durante la lactancia. Se absorbe por la piel, por lo que las mujeres embarazadas no deben manipular tabletas que han perdido la cubierta o se han triturado; se pueden producir alteraciones en los genitales externos del feto masculino. El contacto de las manos con el contenido del medicamento debe eliminarse inmediatamente con agua y jabón. El paciente no puede exponer a su pareja a su semen o debe discontinuar la terapia si está o estará embarazada por el riesgo de dañar al feto. Su uso no está indicado en mujeres.

No debe donar sangre hasta 6 meses después del último tratamiento para evitar que la sangre sea utilizada en transfusiones a mujeres embarazadas.

Se debe evitar en pacientes con insuficiencia hepática, ya que no existen estudios de farmacocinética disponibles.

Preparados, vías de administración y dosis. Tabletas de 5 mg. Dosis l tableta/día durante 6 a 12 meses, v.o.

Dutasterida

Química. Es un compuesto azasteroide sintético insoluble en agua (Fig. 31.3).

Mecanismo de acción. Inhibe la enzima intracelular 5 α reductasa tipos 1 y 2 responsable de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona. La enzima intracelular 5 α reductasa tipo 1 predomina en gládulas sebáceas de la mayor parte de la piel y en el hígado. Es responsable de un tercio de la DHT circulante. La enzima intracelular 5 α reductasa tipo 2 se encuentra en próstata, vesículas seminales, epidídimo, folículos pilosos e hígado. Es responsable de 2 tercios de la DHT circulante.

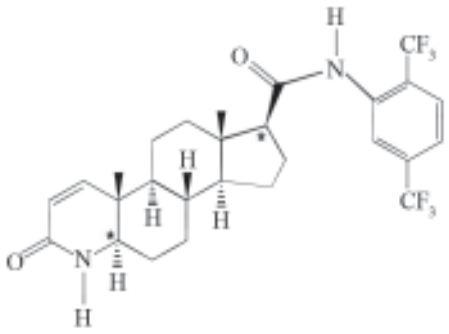


Fig. 31.3. Estructura química de la dutasterida.

Acciones farmacológicas. En los ensayos clínicos se ha comprobado que reduce el tamaño de la glándula prostática desde el primer mes progresivamente hasta los 24 meses de tratamiento. La mejoría de los síntomas se mide por la puntuación obtenida en el Baremo internacional de síntomas prostáticos.

Disminuye los niveles de PSA sérico en 40 % después de 3 meses de tratamiento y aproximadamente en 50 % después de 6, 12 y 24 meses de tratamiento.

Farmacocinética. La dutasterida se absorbe por v.o., con una biodisponibilidad de 60 %, posee un gran volumen de distribución (500 L/kg) y se une a las proteínas plasmáticas en 99 %. El efecto máximo en la reducción de los niveles de DHT en suero es dosis dependiente y se observa de 1 a 2 semanas después de administrar 0,5 mg de dutasterida, su semidesintegración es de 5 semanas en el estado estacionario. Se metaboliza extensamente por el hígado, aunque no se han identificado todas sus vías metabólicas se conoce que se metaboliza por la isoforma enzimática 3 A4 del citocromo P450; de los 5 metabolitos identificados solo el metabolito 6 beta hidroxidutasterida posee actividad similar al compuesto original. Se excreta casi totalmente por las heces fecales, solo trazas del medicamento se excretan en orina. No se necesita ajustar la dosis en la insuficiencia renal ni en edad geriátrica.

Efectos adversos. En ensayos clínicos se ha comprobado que los más frecuentes son impotencia, disminución de la libido, trastornos de la eyaculación y ginecomastia.

Interacciones. Los medicamentos inhibidores de la isoforma enzimática 3 A4 del citocromo P450 como ritonavir, cimetidina, ciprofloxacino, verapamilo y ketoconazol pueden aumentar los niveles séricos de dutasterida potencialmente.

Usos. Véase finasterida. La dutasterida no se indica en la alopecia androgénica.

Precauciones y contraindicaciones. Véase finasterida.

Preparados, vías de administración y dosis. Cápsulas de 0,5 mg. Dosis l tableta/día, v.o.

Análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante

Son medicamentos que desensibilizan los receptores de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) en la hipófisis anterior; al suprimir el estímulo hipofisiario disminuye la secreción de testosterona por las células testiculares de Leydig.

Este grupo de preparados ha demostrado reducir el tamaño prostático y mejorar los síntomas de prostatismo pero producen pérdida de la libido e impotencia por lo que no se consideran medicamentos rutinarios en el tratamiento de la HBP.

Antiandrógenos

Son fármacos que compiten con la dihidrotestosterona por la unión a los receptores citoplasmáticos de andrógenos en el tejido prostático. En ensayos clínicos se ha comprobado que la flutamida reduce el tamaño prostático y aumenta el índice de flujo urinario; la bicalutamida también reduce el tamaño prostático pero no ha tenido efecto significativo sobre el flujo urinario cuando se compara con placebo, la aparición de dolor mamario y ginecomastia que deviene con el uso de estos preparados y el costo, limitan su utilización en el tratamiento de la HBP.

Estrógenos

Inhiben el crecimiento prostático al suprimir la liberación de la hormona liberadora de hormona luteinizante por el hipotálamo. Producen importantes efectos adversos que limitan su empleo en el tratamiento de la HBP.

Progestágenos

Actúan por 2 mecanismos:

1. Inhiben la liberación de hormona luteinizante por lo que disminuyen la producción de testosterona.
2. Inhiben la unión de la dihidrotestosterona a los receptores prostáticos.

En 30 % de los pacientes se obtiene una mejoría significativa de los síntomas. Aproximadamente 70 % experimenta disfunción sexual. Su utilización en el tratamiento de la HBP es mínima.

Las características farmacológicas de los análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante, antiandrógenos, estrógenos y progestágenos se detallan en el la parte 5 ("Fármacos que actúan sobre el sostema endrocrino y el metabolismo").

Medicamentos que bloquean la actividad alfa adrenérgica

Tamsulosina

Química. Es una (-)-(R)-5-2-2-0-etoxifenoxi etilaminopropil-2-metoxibenzenosulfonamida, monohidroclorada (Fig. 31.4).

Mecanismo de acción. Bloquea los receptores α_{1A} en próstata y cuello vesical.

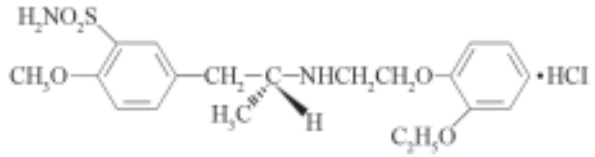


Fig. 31.4. Estructura química de la tamsulosina.

Acciones farmacológicas. Como resultado de la vasodilatación del músculo liso de próstata y cuello vesical se produce un aumento significativo del índice de flujo urinario después de 4 a 8 h de la primera dosis, por lo que disminuyen los síntomas obstructivos de la HBP (vacilación en el comienzo de la micción, chorro débil, sensación de vaciado incompleto y goteo posmiccional). Después de una semana de tratamiento mejoran los síntomas irritativos: nicturia, poliuria, disuria y urgencia miccional.

Farmacocinética. La tamsulosina presenta buena absorción oral (más de 90 %), los estudios en animales indican que se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos incluyendo riñón, próstata, hígado, vesícula biliar y corazón y se distribuye mínimamente en cerebro, LCR y médula espinal. Se une en alto grado a las proteínas plasmáticas (94 a 99 %) y la semidesintegración es de 5 a 7 h. Se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P450 y se excreta por el riñón predominantemente (menos de 10 % de manera inmodificada) y por las heces fecales. El aclaramiento sistémico del medicamento es bajo (2,88 L/h). No se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal aunque el $t_{½}$ se prolonga ligeramente, ni en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Efectos adversos. En ensayos clínicos controlados con placebo utilizando dosis de 0,4 y 0,8 mg durante 13 semanas se comprobó que los más frecuentes con el uso de tamsulosina son cefalea, mareos, rinitis, eyaculación anormal, dolor de espalda y astenia.

Los efectos adversos reportados como menos frecuentes son faringitis, dolor torácico, insomnio, sinusitis, disminución de la libido, náuseas y diarreas.

El riesgo de hipotensión y síncope es mínimo.

Interacciones. El alcohol, los tranquilizantes, los sedantes, los narcóticos como codeína, los medicamentos psiquiátricos, los relajantes musculares, los antihistamínicos y los anticonvulsivos intensifican la somnolencia de tamsulosina. La asociación con bloqueadores alfa adrenérgicos puede incrementar la toxidad del medicamento. La cimetidina disminuye el aclaramiento de tamsulosina pudiendo aumentar su toxicidad.

Precauciones y contraindicaciones. Se debe advertir a los pacientes que existe riesgo potencial de síncope. Se debe evitar conducir vehículos o máquinas peligrosas por la somnolencia que produce y excluir el diagnóstico de carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento. Se contraindica en mujeres, niños y cuando existe hipersensibilidad al compuesto original o a sus componentes. La tableta debe deglutirse entera sin masticar o triturar. Su seguridad y eficacia no se ha evaluado en menores de 18 años.

Usos. Se utiliza para reducir la obstrucción urinaria en pacientes con hiperplasia benigna próstata.

Puede ser una alternativa mientras se espera la cirugía (resección transuretral prostática) o en pacientes no candidatos o reacios al tratamiento quirúrgico.

Preparados, vías de administraión y dosis. Tabletas de 0,4 mg. Dosis de 0,4 a 0,8 mg/día. Se necesitan de 2 a 4 semanas para evaluar la respuesta al medicamento. No hay que realizar aumentos graduales de la dosis, v.o.

Alfuzosina

Química. Es un compuesto piperazinilquinazolina. Su fórmula estructural aparece en el la figura 31.5

Mecanismo de acción. Bloquea receptores α_1 adrenérgicos en próstata, cápsula prostática, uretra prostática y cuello vesical.

Acciones farmacológicas. Relaja el tono del músculo liso producido por bloqueo α_1 en próstata, cápsula prostática, uretra prostática y cuello vesical sin afectar la contractilidad de la vejiga mejorando de manera significativa los síntomas obstructivos: vacilación en el comienzo de la micción, chorro débil, sensación de vaciado incompleto, goteo posmiccional y fuerza y calibre del chorro miccional e irritativos: nicturia, poliuria y urgencia miccional.

Farmacocinética. Se absorbe por v.o. con una biodisponibilidad de 49 %, su volumen de distribución es de 3,2 L/ kg. Tiene alta afinidad por las proteínas plasmáticas y es metabolizada extensamente por la isoforma 3 A4 del citocromo P450, se excreta sin cambios por la orina en 11 % y por las heces fecales. En la tabla 31.1 se comparan los parámetros farmacocinéticos de los bloqueadores α_1.

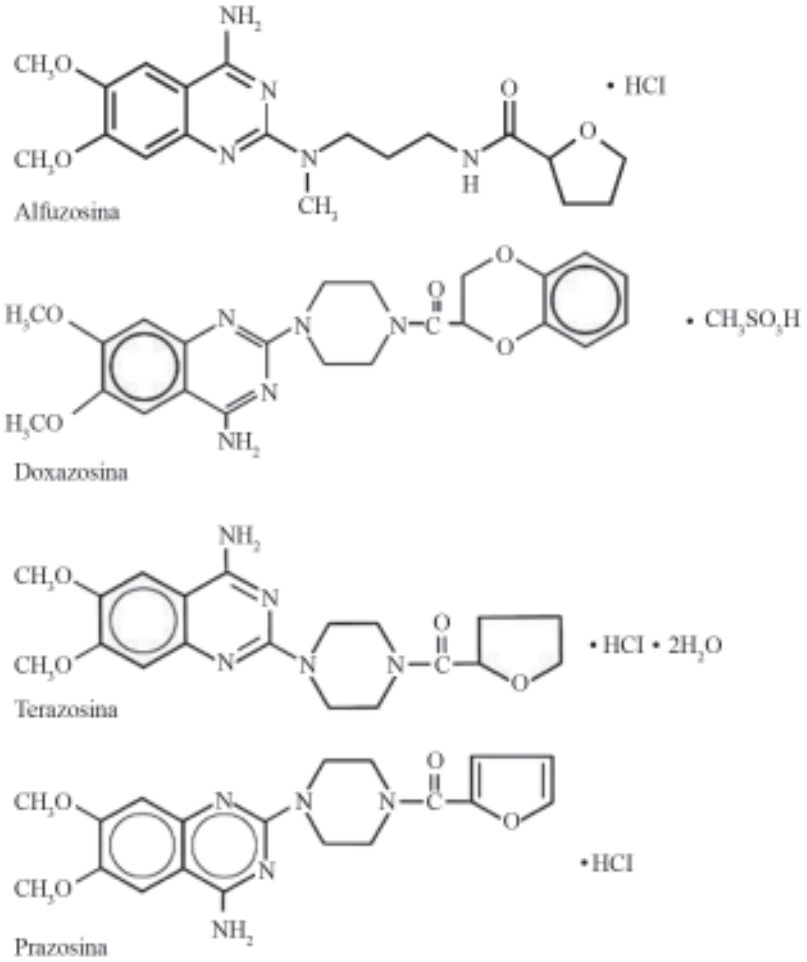


Fig. 31.5. Fórmulas estructurales de los bloqueadores alfa adrenérgicos.

Tabla 31.1. Parámetros farmacocinéticos de los bloqueadores α_1 adrenérgicos

Parámetro	Terazosina	Doxazosina	Prazosina
Biodisponibilidad	Más de 90 %	Similar a terazosina	50-70 %
Tiempo para alcanzar pico sérico	40 min	2-3 h	1-3 h
Unión a proteínas plasmáticas	90-94 %	98 %	> 90 %
Semidesintegración	12 h	22 h	2-3 h
Duración de la acción	18 h	36 h	4-6 h

Tomado de: http://www.mdconsult.com /das/drug/view/1/2311/top
http://www.mdconsult.com /das/drug/view/1/3007/top
http://www.mdconsult.com /das/drug/view/1/2100/top

Efectos adversos. En los ensayos clínicos controlados con placebo se ha detectado una incidencia mayor de mareos, fatiga, cefalea e infecciones del tracto respiratorio superior en los pacientes tratados con alfuzosina que con placebo.

Se reportan con menor frecuencia otros efectos adversos: dolor abdominal, náuseas, constipación, impotencia, *rash*, taquicardia, dolor torácico y priapismo.

Interacciones. La asociación con medicamentos que inhiben la isoforma enzimática 3 A4 del citocromo

P450 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir aumentan las concentaciones plasmáticas de alfuzosina. Existe riesgo potencial de hipotensión cuando se asocia a otros hipotensores.

Precauciones y contraindicaciones. Se debe tomar con alimentos y en la misma comida de cada día, las tabletas no deben ser trituraradas o masticadas. Se recomienda evitar la coadministración con medicamentos inhibidores del CYP 3 A4 y α bloqueadores. Se debe descontinuar el tratamiento si aparecen o se agravan síntomas de insuficiencia coronaria. No se deben manejar máquinas riesgosas o conducir vehículos durante el tratamiento por el riesgo de hipotensión postural.

Se contraindican cuando existe hipersensibilidad al compuesto original o a sus componentes, su uso no está indicado en mujeres.

Se contraindican en el embarazo, la lactancia, en la edad pediátrica, en la insuficiencia hepática moderada y severa y en los pacientes con intervalo QT prolongado congénito o por medicamentos. Se debe excluir el diagnóstico de cáncer de próstata.

Usos. Se utilizan en el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática sintomática.

Preparados, vías de administración y dosis. Tabletas de 2,5; 5 y 10 mg. 5 mg/12 h o 2,5 mg/8 h v.o.

Terazosin, doxazozin y prazosin

Química. Son compuestos derivados de quinazolina. Sus fórmulas estructurales se mostraron en la figura 31.5.

Mecanismo de acción y acciones fármacológicas. Ver alfuzosina.

Otras acciones. Producen vasodilatación y disminución de la RVP. El terazosin y el doxazosin no disminuyen de manera significativa la tensión arterial en normotensos.

El terazosin produce disminución pequeña pero significativa del colesterol total, LDL y VLDL en ensayos clínicos. El doxazosin disminuye significativamente el colesterol total, LDL y aumenta la relación HDL/colesterol total en individuos normocolesterolémicos. El prazosin no tiene efectos sobre el perfil de lípidos sanguíneos.

El terazosin produce una disminución pequeña pero significativa del hematócrito, Hb, leucocitos, proteínas totales y albúmina por hemodilución.

Farmacocinética. Se absorben completamente por el TGI, tienen alta afinidad por las proteínas plasmáticas y se metabolizan en hígado; el doxazosin y el prazosin sufren un intenso metabolismo de primer paso, no así el terazosin cuyo metabolismo de primer paso es mínimo, se eliminan predominantemente por el riñón; solo una pequeña parte de manera inmodificada y por las heces fecales. No se necesitan ajustar las dosis en la insuficiencia renal. En la tabla 31.1 se compararon los parámetros farmacocinéticos de los bloqueadores α_1.

Efectos adversos. En los ensayos clínicos realizados con doxazosina solo se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de mareos, hipotensión, fatiga y disnea con respecto al grupo placebo (Tabla 31.2). En los pacientes tratados con terazosina las diferencias significativas con

Tabla 31.2. Efectos adversos de los bloqueadores α_1 adrenérgicos en ensayos clínicos

Fármacos	Efectos adversos versus placebo p< 0,05	Efectos adversos *versus* placebo p > 0,05
Terazosin	Astenia, mareos, hipotensión postural, somnolencia, congestión nasal, rinitis e impotencia	Náuseas, cefalea, hipotensión, vértigos, síncope, visión borrosa e infección urinaria
Doxazosin	Fatiga, hipotensión, edemas y mareos	Náuseas, dispepsia, diarreas, dolor abdominal, insomnio, ansiedad, infección urinaria e impotencia
Prazosin	Mareos, cefalea, somnolencia, cansancio, decaimiento, palpitaciones y náuseas	Vómitos, diarreas, constipación, edema, disnea, síncope, vértigo, depresión, nerviosismo, visión borrosa y congestión nasal

Tomado de: http://www.mdconsult.com /das/drug/view/1/2311/top
http://www.mdconsult.com /das/drug/view/1/3007/top
http://www.mdconsult.com /das/drug/view/1/2100/topOtros bloqueadores alfa. terazosina, doxazosina, prazosina

respecto al grupo placebo se encuentran en la incidencia de astenia, hipotensión postural, somnolencia, mareos, congestión nasal, rinitis e impotencia. Los efectos adversos más frecuentes asociados a prazosina son mareos, cefalea, somnolencia, debilidad, palpitaciones y náuseas.

Interacciones. La asociación con medicamentos hipotensores puede producir hipotensión marcada.

Precauciones y contraindicaciones. Se debe comenzar el tratamiento con una dosis mínima de 1 mg antes de acostar e ir aumentando progresivamente para reducir el fenómeno de hipotensión de la primera dosis.

Se contraindican cuando existe hipersensibilidad al compuesto original o a sus componentes, no se deben manejar máquinas riesgosas o conducir vehículos 12 h después del tratamiento cuando se incrementan las dosis o se restaura el mismo después de varios días de suspendido por el riesgo de síncope.

Se contraindican en el embarazo, la lactancia y en la edad pediátrica porque los datos disponibles de eficacia y seguridad son insuficientes. Se debe excluir el diagnóstico de cáncer de próstata. El prazosin se debe utilizar solo cuando la hiperplasia benigna prostática se asocia a HTA.

Usos. Se utilizan en el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática sintomática.

Otros usos. Hipertensión arterial.

Preparados, vías de administración y dosis. Se presenta en la tabla 31.3.

Fenoxibenzamina

Posee eficacia similar a la prazosina con respecto a la mejoría de los síntomas, pero antagoniza de manera inespecífica los efectos de las catecolaminas sobre los receptores alfa en el músculo liso, por lo que produce efectos adversos importantes sobre el SCV (hipotensión postural, taquicardia refleja y arritmias). Este hecho, unido a la disposición de fármacos bloqueadores selectivos α_1 hace que se le excluya del tratamiento.

Preparados, vías de administración y dosis. Cápsulas de 10 mg. Dosis de 5 a 10 mg 2 veces/día v.o.

Preparados fitoterapéuticos

Son varios los extractos de plantas que se utilizan en el mundo para la profilaxis y tratamiento de los síntomas unidos a hipertrofia prostática. Se pueden mencionar los siguientes:

1. Extracto del fruto de la palma serrucho (*Serenoa repens*).
2. Ciruelo africano (*Pygeum africanum*).
3. Hierba o planta estrella de suráfrica (*Hipoxis rooperi*).
4. Flores púrpuras cónicas (*Echinacea purpurea*).
5. Semillas de calabaza (*Cucurbita pepu*).
6. Polen de centeno (*Secale cereale*).

Serenoa repens

Principio activo. Ácidos grasos, esteroles incluyendo B sistosteroles y alcoholes de cadena larga.

Mecanismo de acción. Inhibe la enzima 5 α reductasa tipo 2 disminuyendo los niveles de DHT hística.

Otros mecanismos propuestos.

1. Inhibe competitivamente la unión de la testosterona y la dihidrotestosterona a los receptores citoplasmáticos y nucleares.
2. Inhibe la enzima 5-lipooxigenasa por lo tanto interfiere con la síntesis de metabolitos inflamatorios del ácido araquidónico.
3. Inhibe la proliferación celular por un efecto concentración dependiente.

Acciones farmacológicas. Según los resultados de 21 ensayos clínicos randomizados que duraron de

Tabla 31.3. Preparados, vía de administración y rango de dosis de los bloqueadores α_1 adrenérgicos

	Terazosin	**Doxazosin**	**Prazosin**
Preparados	Cápsulas de 1, 2, 5 y 10 mg	Tabletas de 1, 2, 4 y 8 mg	Cápsulas de 1 mg
Vía de administración	Oral	Oral	Oral
Rango de dosis	1-10 mg/ día	1-8 mg/ día	1-5 mg/ 2 veces día

1 a 12 meses mejora los síntomas prostáticos, las mediciones del flujo urinario y la puntuación de los síntomas urinarios.

Efectos adversos. Son ligeros e infrecuentes. Se han reportado náuseas y dolor abdominal.

Preparados, vías de administración y dosis. En la mayoría de los ensayos clínicos se utilizan 160 mg 2 veces al día por v.o. (se requieren 6 meses como mínimo para comprobar la eficacia clínica).

Pygeum africanum

Principio activo. Fitosteroles y triterpenos pentacíclicos.

Mecanismo de acción. Inhibe la producción de leucotrienos inducidos por la enzima 5- lipooxigenasa de los polimorfonucleares, por lo que previene la inflamación celular.

Acciones farmacológicas. Posee acción antiinflamatoria y antiedematosa.

Efectos adversos. No se han reportado.

Preparados, vías de administración y dosis. En ensayos clínicos se han utilizado 50 mg 2 veces/día por v.o. por 2 meses.

Bibliografía

(2000): "Alpha reductase inhibitors". En Nickel, C J. y G.C. Roehrburn. New dimensions in the pharmacologic treatment of benign prostatic hyperplasia. Disponible en URL: http:// www.medscape.com/CMECircle/Urology//CME01/CME01-04 html.

(2000): "Alpha adrenergic receptors blockers". En Nickel, C J. y G.C. Roehrburn. New dimensions in the pharmacologic treatment of benign prostatic hyperplasia. Disponible en URL: http:// www.medscape.com/CMECircle/Urology/2000/CME01/CME01-03 html.

(2000): "Beyond symptom relief: New Roles for alpha adrenergic receptor blockers and 5 alpha reductase inhibitors". En Nickel, C J. y G.C. Roehrburn. New dimensions in the pharmacologic treatment of benign prostatic hyperplasia. Disponible en URL: http:// www.medscape.com/CMECircle/Urology/2000/CME01/CME01-06 html.

2000): "Benign prostatic hypertrophy". Disponible en URL http://www.biospace.com/news_rxtarget.cfm?RXTargetID=31&SR=11

Cotran, R.S., V. Kumar y T. Collins (2000): "Aparato genital masculino". En Robbins. Patología estructural y funcional. Editorial Mac Graw Hill, New York, pp. 1055-1079.

Cristoni, A., F. Di Pierro y E. Bombardelli (2000): "Botanical derivates for the prostate". Fitoterapia; 71: 21-28. Dutasteride. March 2003. Disponible en URL: http://www.vapbm.org/monograph/Dutasteride.pdf.

Doxazosin. Disponible en URL: http://www.mdconsult.com/das/drug/view/1/3007/top

2003): "Dutasteride: a new 5-alpha reductase inhibitor for men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia". Int J Clin Pract;57(8):705-9.

Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002 Sep;60(3):434.

(2002): "Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia". World J Urol;19(6):413-25.

Finasteride. Disponible en URL http://promini.medscape.com/drugdb/drug_pharmacology_chemistry.asp?DrugCode=1%2D6421&DrugName=FINASTERIDE+ORAL&DrugType=1.

Fawzy, A.(1999): "Long-term (4 year) efficacy and tolerability of doxazosin for the treatment of concurrent benign prostatic hyperplasia and hypertension". Int J Urol; 6: 346.

FDA approves AVODART, thee first dual acting 5-alpha-reductase inhibitor for benign prostatic hyperplasia. Disponible en URL: http://www.usrf.org/breakingnews/bn_112002_dutasteride/bn_112002_dutasteride.html

Gerber, G.S. (2001): "Bening prostatic hyperplasia". En Raquel, R.E. y E.T. Bope. Lasted approved methods of treatment for the practicing physician. Conn's current therapy. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 53 ed., pp. 729-732.

Keetch, D.W. (1997): "Medical therapy for benign prostatic hyperplasia". Infect Urol 10(2):54-60, 1997. Disponible en URL: http://www.medscape.com/SCP/IIU/1997/v10,n02/u554.keetch/u554.keetch.html

Lepor, H. (1996): "The efficcacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia". N Engl J Med; 335: 533.

Medina, J.J. (1999): "Benign prostatic hyperplasia". Med Clin North Am; 83: 1213.

(2002): "Managing benign prostatic hyperplasia". Am Fam Physician;66(1):77-84.

Partin, A.W. y D.S. Coffey (1998): "The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles". En Walsh, P.C., A.B. Retnik, E.D. Vaughan y A.J. Wein (1998): Campbell's Urology. . W B Saunders Company, Philadelphia, 7 ed., pp; 1381-1388. Disponible en URL: http://www/home.mdconsult.com/das/book/118198569/view/604.

"Physicians Desk Reference". Thomson Libray. Disponible en URL: www.pdr.net.

Roehrborn, C.G., P. Boyle, J.C. Nickel, et al. (2002): "Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia". Urol; 60:434-441.

Sherer, J. y D. Nissen (2001): Mosby Gen Rex, 11 ed. St Lois: Mosby. Disponible en URL: http://www.home.mdconsult.com/das/drug/view/12706223.

Tamsulosina. Disponible en URL: http://www.mdconsult/das/drug/view/1/3338/top

Terazosin. Disponible en URL: http://www.mdconsult.com/das/drug/view/1/2311/top.

Torrecillas, C.P. (1996): Hipertrofia benigna de próstata e infección urinaria. Edición especial para Laboratorios Dr. Esteve SA. Jarpyo Editores, Madrid , pp. 20.

Weiss, R.E. y W.R. Fair (1997): "Managment of prostate disease". Disponible en URL: http://www.medscape.com/PCI/prostate/public/prostate-about.html.

Wilde, M.Y. (1999): "Finasteride: an update of it use in the managment of symptomatic benign prostatic hyperplasia". Drug; 57: 557.

Wilt, T., A. Izan y R. Mac Donald (2004): Serenoa repens para la hiperplasia benigna de la próstata (Revisión Cochrane traducida). En La Cochrane Library plus en español, número 3, Oxford, Update Software. Disponible en URL: http://www.update software.com/abstractsES/AB001423-ES.htm.

Serenoa repens. A phytotherapeutic agent for benign prostatic hypertrophy Disponible en URL en:http://www.usrf.org/research/serenoa_repens.html.

PARTE
10

Otros grupos farmacológicos

Capítulo 32

Medicamentos para tratar las neoplasias malignas

Mayra Levy Rodríguez

Fármacos antineoplásicos

El cáncer es un problema de salud de gran trascendencia y una de las principales causas de mortalidad. Actualmente la quimioterapia antineoplásica es uno de los campos de investigación donde se está viviendo un período de cambios que supondrán una revolución en el futuro, con el incremento secundario del número de medicamentos que dispondrá el médico oncólogo, profesional especializado en el manejo y tratamiento de los pacientes con enfermedades tumorales.

La misión del médico general no puede darse por concluida en el momento en el que el paciente es remitido a un centro especializado con la sospecha o diagnóstico positivo de enfermedad oncológica.

Es cada día más frecuente, por ser sin duda lo más beneficioso para el paciente, que gran parte de los tratamientos antineoplásicos (quimioterápicos y radioterápicos) evolucionen de forma ambulatoria, por lo que el enfermo permanece bajo el control del médico de atención primaria la mayor parte del tiempo.

Los fármacos antineoplásicos son aquellos que se utilizan para el tratamiento (curativo o paliativo) de los procesos tumorales. Se pueden utilizar solos o como tratamiento coadyuvante de la cirugía o la radioterapia, estos medicamentos se pueden clasificar por su origen o en relación con su principal mecanismo de acción (Tabla 32.1).

Tabla 32.1. Clasificación de los fármacos antineoplásicos

Grupo	Subgrupo	Fármaco
Agentes alquilantes	Mostazas nitrogenadas	Mecloretamina
		Ciclofosfamida
		Ifosfamida
		Melfalán (L-sarcolisina)
		Clorambucil
	Etileniminas y metilmelaminas	Hexametilmelamina
		Tiotepa
	Alquilsulfonatos	Busulfán
	Nitrosoureas	Carmustina (BCNU)
		Lomustina (CCNU)
		Semustina (metil-CCNU)
		Estreptozocina (estreptozotocina)
	Triazenos	Dacarbazina (DTIC)
Antimetabolitos	Análogos de ácido fólico	Metotrexato (ametopterina)
		Raltitrexed
	Análogos de pirimidina	5-fluorouracilo (5 FU)
		Floxuridina
		Citarabina (arabinósido de citosina)
		Gemcitabina
	Análogos de purina e inhibidores similares	6 -mercaptopurina
		6- tioguanina
		Fludarabina
		Pentstatina

Tabla 32.1. Continuación

Grupo	Subgrupo	Fármaco
Productos naturales	Alcaloides de vinca	Vinblastina (VLB)
		Vincristina
		Vindesina (semisintético)
		Vinorelvina (semisintético)
	Epipodofilotoxinas	Etopósido
		Tenipósido
	Alcaloides del tejo (taxanos)	Paclitaxel
		Docetaxel
Agentes diversos	Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)
		Daunorrubicina (daunomicina y rubidomicina)
		Doxorrubicina
		Bleomicina
		Epirrubicina
		Idarrubicina
		Plicamicina (mitramicina)
		Mitomicina (mitomicina C)
	Enzimas	L- Asparaginasa
	Platinos complejos	Cisplatino
		Carboplatino
		Oxaliplatino
	Antracendiona	Mitoxantrona
	Urea sustituiva	Hidroxiurea
	Derivados de metilhidrazina	Procarbazina (N-metilhidrazina)
	Supresor de corteza suprarenal	Mitotano
		Aminoglutetimida
Hormonas	Corticosteroides suprarenales	Prednisona
y antagonistas	Progestágenos	Caproato de hidroxiprogesterona
		Acetato de medroxiprogesterona
		Acetato de megestrol
	Estrógenos	Dietilestilbestrol
		Etinilestradiol
	Antiestrógeno	Tamoxifeno
	Andrógenos	Propinato de testosterona
		Fluoximesterona
	Antiandrógeno	Flutamida
		Ciproterona
	Análogo de hormona liberadora	Leuprolida
	de gonadotropina	Goserelina

Los fármacos antineoplásicos actúan impidiendo la proliferación celular mediante la inhibición de su reproducción, por lo que también se les denomina citostáticos.

La inhibición de la división celular se consigue por diversos mecanismos, según el tipo de fármaco, entre los que destacan: la alteración directa del ADN, intercalando bases en la estructura del ADN para disminuir

su funcionalidad, la sustitución de bases del ADN por análogos tóxicos o ineficaces biológicamente, el bloqueo de la formación del huso mitótico, y la modulación de la respuesta de defensa biológica o de la situación hormonal.

Existen una serie de factores relacionados con las características del paciente, de la tumoración y del medicamento antineoplásico que deben tenerse en cuenta a la hora de administrar un tratamiento.

Características del paciente

La localización y extensión de loa enfermedad, la agresividad del tumor, la edad, el estado general y nutricional del paciente, las enfermedades asociadas (alteraciones cardíacas, hepáticas, renales), tratamientos previos o concomitantes y el estado inmunitario influyen en la selección del tratamiento, la dosificación y la eficacia del mismo.

Características del tejido tumoral

La variabilidad de la población celular tumoral que está relacionado con el ciclo celular, proceso secuencial de crecimiento y diferenciación que tiene las siguientes fases:

1. Fase G_1 de reposo presíntesis o primera fase de crecimiento: se inicia con una célula hija que proviene de la división de la célula madre. La célula aumenta de tamaño, se sintetiza nuevo material citoplásmico, sobre todo proteínas y ARN.
2. Fase S o de síntesis: en el que tiene lugar la duplicación del ADN. Cuando acaba este período, el núcleo contiene el doble de proteínas nucleares y de ADN que al principio.
3. Fase G_2 o segunda fase de crecimiento: en el cual se sigue sintetizando ARN y proteínas; el final de este período queda marcado por la aparición de cambios en la estructura celular y que indican el principio de la mitosis o división celular.
4. Fase M: mitosis.

Al período que transcurre entre 2 mitosis, y que comprende los períodos G_1, S, y G_2, se le denomina interfase.

Una vez terminada la división celular, la célula puede entrar en un estado de reposo proliferativo completo y permanente (fase G_0), entrar en el período de reposo relativo posmitótico (G_1) o perder totalmente su capacidad reproductora y sufrir un proceso de diferenciación. Las células en fase G_0, son rebeldes a la terapia farmacológica, no están diferenciadas y perduran mientras las condiciones nutritivas lo permitan, en determinadas circunstancias pueden pasar a la fase G_1 contribuyendo a la actividad proliferativa de la masa tumoral (Fig. 32.1).

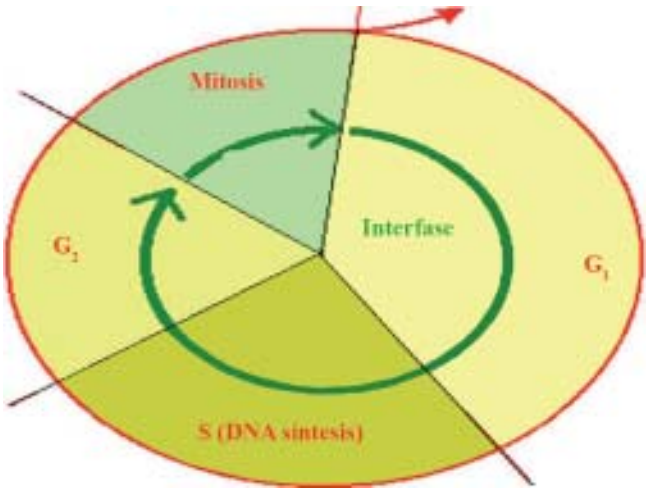


Fig. 32.1. Fases del ciclo celular.

Los fármacos antineoplásicos como los agentes alquilantes (adriamicina, actinomicina-D, idarrucina, cisplatino) se consideran ciclo-dependientes ya que son activos en todo el ciclo celular.

Algunos tienen actividad en determinada fase del ciclo celular (fase-dependientes), como la vincristina y la vinblastina, que actúan en la mitosis, y el metrotexate, el 5-fluorouracilo y la hidroxiurea, en la síntesis. En la fase G2 actúa la bleomicina. La asparaginasa y prednisona son activas en la fase G_1.

Los que actúan sobre las células en reposo y en aquellas que se encuentran empezando el ciclo celular como la ciclofosfamida, melfalán, nitrosureas y busulfán. Se consideran ciclo-independientes (Fig. 32.2).

Los esquemas terapéuticos suelen combinar varios citostáticos (poliquimioterapia) capaces de actuar sobre diferentes fases del ciclo celular, ya que para obtener buenos resultados es necesario eliminar todas las células tumorales y no se desarrolle resistencia (natural o adquirida) al tratamiento.

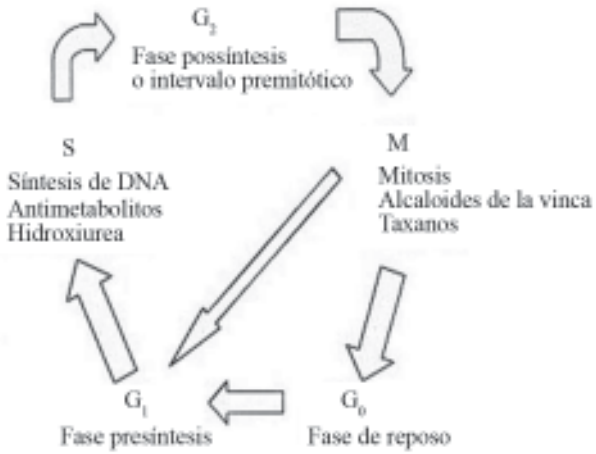


Fig. 32.2. Relación entre efecto antitumoral y ciclo celular.

Los mecanismos más comunes de resistencia en las células tumorales se deben a:

1. Disminución de los mecanismos de penetración del fármaco.
2. Incremento de los mecanismos de salida o expulsión
3. Modificación de las características de la proteína diana o receptor.
4. Aumento en la velocidad de reparación del ADN alterado.
5. Aumento del proceso de inactivación farmacológica del citostático por las células tumorales.
6. Resistencia múltiple a varios fármacos: expresión excesiva de genes que activan una bomba de salida general de fármacos (glucoproteína P).

Toxicidad general del medicamento indicado

Los tratamientos radioterápicos y quimioterápicos presentan en muchas ocasiones efectos indeseables que pueden tener gran trascendencia en el curso de la enfermedad neoplásica.

Una droga anticancerosa ideal es aquella capaz de destruir las células enfermas sin afectar las sanas, lamentablemente esto aún no se ha logrado. El gran problema de la quimioterapia es que la acción de estos fármacos no distingue entre células tumorales y normales. Ello quiere decir que, si el objetivo de la terapéutica antitumoral es la destrucción de las tumorales, también afecta a las células normales y por ello origina toxicidad.

Los citostáticos son las sustancias que tienen un margen estrecho de seguridad, las personas afectadas de cáncer requieren ser tratadas con estos medicamentos de manera sistemática, con la consecuente e ineviatable aparición de efectos indeseables, por ello hay que conocerlos y tratar de hacerlos más tolerables.

Una de las estrategias empleadas, es utilizar más de un citostático, estas combinaciones permiten que drogas con diferentes mecanismos de acción puedan ser utilizadas a menor dosis de la necesaria cuando se emplea sola, disminuyendo así la aparición de efectos adversos.

En la mayoría de los casos, estos efectos secundarios son previsibles y al pautar el tratamiento el oncólogo ya cuenta con ellos, por lo cual suele indicar las medidas de soporte adecuadas, así como los controles que se deben realizar. Sin embargo, esto no excluye que el médico general deba conocer estos efectos para que sepa manejar los que se han previsto y tenga la capacidad de identificar rápidamente otros que aparezcan, para tratarlos en su caso o comunicárselos al oncólogo.

Los tejidos que expresan mayor toxicidad son los que tienen un tiempo de renovación más frecuente o continua: médula ósea, epitelio gastrointestinal, gónadas y bulbo piloso, en ellos se presentan las manifestaciones más comunes.

Según el momento en el que aparecen las manifestaciones de toxicidad, estas pueden ser: inmediatas (horas a días), iniciales o precoces (días a semanas), retardadas (semanas a meses) y tardías (meses a años). Gran parte de los efectos adversos desaparecen al suspender el tratamiento.

Mielosupresión

Las células hematopoyéticas están en constante renovación, lo que las hace muy vulnerables a los citostáticos (Fig. 32.3). Por el contrario, las células sanguíneas circulantes no se reproducen y eso explica el retraso en la aparición de alteraciones en el hemograma. La médula ósea tiene reservas que duran 10 días, por lo que la leucopenia no se observa en periferia hasta el décimo día después y dura entre 14 y 21 días de forma general. La trombocitopenia también se manifiesta a los 10 o 14 días debido en este caso a la vida media de las plaquetas entre 8 y 10 días. La anemia es menos frecuente y se detecta más tarde, ya que los hematíes permanecen 120 días en la sangre periférica.

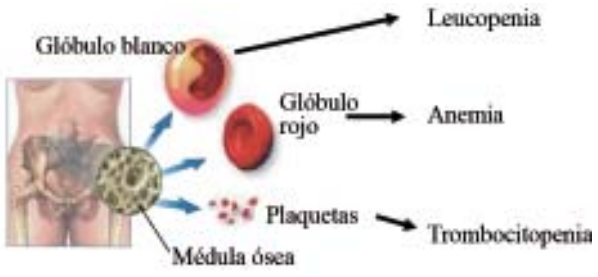


Fig. 32.3. Mielosupresión postratamiento antineoplásico.

En el paciente se incrementa la susceptibilidad a las infecciones, pueden aparecer petequias, hematomas o hemorragias y palidez intensa. En dependencia de la severidad suele requerir modificación de la dosis y el intervalo en los ciclos de tratamiento subsiguientes, hasta que se recuperen las células normales.

Náuseas y vómitos

Forma parte de la toxicidad gastrointestinal, aparece precozmente y provoca abandonos del tratamiento quimioterápico, junto a la mielosupresión es el efecto adverso que con mayor frecuencia limita la dosis de los antineoplásicos. El mecanismo de producción del vómito está probablemente determinado por la acción directa del fármaco sobre la mucosa gástrica, e indirectamente sobre los centros del vómito del SNC y el suelo del IV ventrículo. Se cree que la droga destruiría las células enterocromafines intestinales donde se encuentra 90 % de la serotonina, que sería la que activaría el centro del vómito por la vía para simpática.

Los citostáticos más emetizantes son el cisplatino, dacarbacina, mecloretamina y ciclofosfamida, en la producción del vómito además inciden otros factores como la dosis total del antineoplásico, el tiempo de administración, el sexo (son más frecuentes en mujeres), la edad (menores de 50 años) y los antecedentes de emesis gravídica. Para su tratamiento se puede indicar metoclopramida, dexametasona, ondasetrón, granisetron, tropisetron y adyuvantes como lorazapam, diazepam o antihistamínicos.

Trastornos de la motilidad intestinal

Se presenta con menor frecuencia. La diarrea puede ser secundaria a la administración de fármacos como el 5-fluorouracilo y, en menor frecuencia, el metotrexato, la hidroxiurea, las nitrosureas y los agentes alquilantes.

La constipación aparece menos que la diarrea. Este puede ser secundario a la administración de fármacos con actividad neurotóxica como los alcaloides de la vinca y, dentro de estos, la vinblastina y la vinorelvina. Otro que también lo puede provocar es el carboplatino.

Hepatotoxicidad

La toxicidad hepática secundaria al tratamiento antineoplásico puede ir, desde una simple alteración hasta un fallo hepático fulminante. La afectación más frecuente es la aparición de hepatitis química transitoria que se produce especialmente con el uso de la L-asparaginasa, la citarabina, el metotrexato, la mercaptopurina, la actinomicina D y las nitrosureas. En el caso del metotrexato, la aparición de fibrosis hepática es una contraindicación para continuar su administración, dado el riesgo que presenta este fármaco para favorecer la progresión de la lesión.

Lesiones en las mucosas

Las células de las mucosas están en constante reproducción, por lo que se afectan por la quimioterapia, sobre todo la mucosa bucal (mucositis), esofágica e intestinal. En la boca la estomatitis aparece entre los 4 y los 7 días, las lesiones aumentan con la ingestión de alimentos que las lacera y llegan a ser verdaderas úlceras.

Son factores predisponentes a la mucositis, las edades más tempranas y deterioro bucal previo. Otro factor que favorece su aparición es el tratamiento mixto con radioterapia y la presencia de neoplasias tipo leucemias o linfomas.

Secundariamente se produce perdida de peso por el rechazo del paciente a la alimentación, a causa del dolor que se suma con la anorexia lo que influye en el estado nutricional.

Este efecto adverso es muy frecuente con la bleomicina, el 5-fluorouracilo, el metotrexato, la adriamicina, la mitomicina, la vincristina, la hidroxiurea, la citarabina y el busulfán, especialmente. En la mucositis provocada por metotrexato se puede administrar ácido folínico.

Xerostomía

El síndrome de la boca seca puede ser un efecto secundario por afectación directa de las glándulas salivales. Cuando se presenta constituye un factor de riesgo para el desarrollo de periíodontitis y complica la evolución de las mucositis.

Toxicidad gonadal

En el sexo masculino las consecuencias son atrofia testicular, oligospermia, azoospermia y esterilidad sin alteración de la libido y, en la mujer, amenorrea y alteración de la libido. Este efecto suele ser reversible con la supresión del tratamiento.

Los antineoplásicos que con mayor frecuencia producen este tipo de reacciones adversas son. la ciclofosfamida, las mostazas nitrogenadas, el busulfán, el clorambucilo, el melfalán y las nitrosureas. Otros fármacos relacionados, pero con un riesgo menor, son la vinblastina, la adriamicina, el arabinósido de citosina, el cisplatino y el etopósido.

El riesgo de toxicidad gonadal es mayor en varones jóvenes, mujeres mayores y en aquellas neoplasias que afectan a las gónadas como los linfomas, las leucemias y las propiamente gonadales. En los niños, los efectos secundarios sobre las gónadas son menores y su potencial de reversibilidad es mayor que en los adultos.

Por su potencial teratogénico estos fármacos deben evitarse durante la gestación.

Toxicidad dermatológica

La toxicidad dermatológica, fundamentalmente la alopecia, es de los efectos adversos, junto con las náuseas y vómitos, peor tolerados por los pacientes. Los fármacos que provocan mayor grado de alopecia son las antraciclinas, la ifosfamida, la ciclofosfamida, el etopósido y el placlitaxel.

También pueden aparecer hiperpigmentación cutánea y líneas de Beau. Otras menos frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, y la toxicidad en las zonas de extravasación del tratamiento, con diversos grados de severidad.

La hiperpigmentación cutánea puede ser difusa o presentar una distribución lineal en torno a los trayectos vasculares utilizados para la administración de estos fármacos. Los citostáticos que causan estos efectos con mayor frecuencia son los alquilantes y los antibióticos antineoplásicos.

Las líneas de Beau son depresiones horizontales en el centro de la uña acompañadas de bandas transversales hasta el borde. Este efecto no está relacionado de forma específica con fármacos ni combinaciones concretas y puede aparecer de forma impredecible con las variadas modalidades de quimioterapia existentes.

En las zonas donde ocurre extravasación del medicamento, se puede producir localmente eritema, irritación, dolor, flebitis y necrosis hística.

Toxicidad pulmonar

Se pueden presentar fibrosis pulmonar, granulomas necrosantes y reacciones de hipersensibilidad.

Los fármacos implicados con mayor frecuencia son los antibióticos antineoplásicos, los agentes alquilantes, las nitrosureas, los antimetabolitos, los alcaloides de la vinca y el paclitaxel. Los efectos pulmonares son intensos y limitantes de la dosis de fármaco a administrar.

Toxicidad cardíaca

No es muy frecuente, pero comprende cuadros como la pericarditis, las arritmias, la miocardiopatía, la insuficiencia cardíaca y la isquemia miocárdica.

En la miocardiopatía lo más frecuente es el fallo del ventrículo izquierdo, aunque puede existir afectación bilateral.

Los factores que favorecen su desarrollo son la irradiación previa y la dosis acumulada de fármaco. La cardiopatía previa y la HTA son factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad por la adriamicina.

Los principales fármacos implicados en estos efectos son: las antraciclinas, la bleomicina, la actinomicina D, los agentes alquilantes, el 5-fluorouracilo, el metotrexato, los alcaloides de la vinca y el paclitaxel.

Toxicidad sobre el riñón y vías urinarias

Puede aparecer insuficiencia renal aguda y crónica, tubulopatías, en menor frecuencia y cistitis hemorrágica, suelen ser reversibles con la supresión del tratamiento antineoplásico.

Los fármacos cuya utilización puede ir acompañada de estos efectos son: el cisplatino, el metotrexato, el IFN gamma y la IL 2. Las cistitis hemorrágicas pueden aparecer con la administración de la ciclofosfamida, la ifosfamida y el busulfán. Ante la aparición de hematuria se debe indicar la ingestión abundante de líquidos y medicamentos reductores de radicales libres como el MESNA (mercapto etano sulfonato sódico.

La vincristina, debido al daño neurológico que provoca, puede dar lugar a situaciones de incontinencia o retención urinaria.

Toxicidad neurológica

La neurotoxicidad afecta al SNC y al SNP y provocan cuadros de encefalopatías agudas y crónicas, afectación cerebelosa, mielopatías, aracnoiditis química y neurotoxicidad periférica.

El metotrexato es el antineoplásico que provoca mayor toxicidad neurológica cuando es administrado por vía intratecal y/o a dosis altas originando encefalopatías crónicas, mielopatías y aracnoiditis química.

Otros citostáticos cuya toxicidad puede afectar al sistema nervioso son la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo, la fludarabina, el cisplatino, el arabinósido de citosina, la azatadina, la procarbazina y los alcaloides de la vinca.

De especial relevancia es la afectación del SNP con neuropatías periféricas provocadas por los alcaloides de la vinca, el paclitaxel y el cisplatino y la ototoxicidad del cisplatino.

Toxicidad por la lisis tumoral

El tratamiento antineoplásico al producir sus efectos terapéuticos destruyendo rápidamente las células tumorales puede provocar hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipoclacemia, hiperpotasemia ya que se produce un desbalance entre sus concentraciones y su aclaramiento.

Efectos psicológicos

El estrés emocional en estos pacientes es inevitable, por una parte a causa de la enfermedad y por otra las reacciones secundarias del tratamiento, el cual se agrava si hay una enfermedad psiquiátrica asociada.

Características farmacológicas de algunos citostáticos de uso frecuente

Agentes alquilantes

Son ampliamente utilizados, actúan preferentemente a nivel del ADN, provocan su acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleofílicas en concreto, en las bases nitrogenadas presentes en las células, creando puentes de unión entre dos cadenas de ADN. También pueden reaccionar con los grupos fosfato y alquilar bases del ARN. No son fase específicos:

Mostaza nitrogenada

La ciclofosfamida es la más utilizada, es un profármaco que se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P450 a fosforamida, metabolito activo responsable de la ototoxicidad y acroleína, molécula tóxica que origina cistitis hemorrágica efecto de rara aparición pero muy grave, debido a su depósito en las células del endotelio vesical. Es un potente inmunosupresor.

Farmacocinética. Puede ser administrada por v.o. o i.v., con una vida media de 3 a 10 h, la cual se acorta con las sucesivas administraciones. Se une en 50 % a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente por el organismo, atraviesa la barrera hematoencefálica y se elimina por vía renal Se deben ajustar las dosis en insuficiencia renal o hepática.

Efectos adversos. La depresión de la medula ósea es su efecto dosis limitante, la anemia, leucopenia y trombocitopenia son reversibles con la interrupción del tratamiento. Es uno de los fármacos más emetizantes. La cistitis hemorrágica que produce puede ser prevenida con una buena hidratación y el uso concomitante del mesna (2-mercapto-etanol-sulfonato de sodio), el cual se une a la acroleína formando un tioéter no tóxico, el mesna debido a su vida media muy corta debe ser administrado varias veces al día.

Usos. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas, micosis fungoide, neuroblastomas, adenocarcinoma de ovario, retinoblastoma, cáncer de mama, pulmón, endometrio, vejiga, próstata, testículo, artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico.

Nitrosoureas

Carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU). Se administran por vía i.v. Son liposolubles, por tanto atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que se usan para tratar tumores del SNC. Actúan formando enlaces covalentes con el ADN, su actividad es mayor sobre las células que inician el ciclo celular y producen un importante efecto acumulativo depresor de la médula ósea.

Antimetabolitos

Son sustancias de estructura química similar a los metabolitos naturales, actúan interfiriendo con sus funciones. Interfieren con la disponibilidad normal de los precursores de los nucleótidos de purina o pirimidina. Son específicos de la fase S del ciclo celular.

Metotrexato o ametopterina (MTX)

El metotrexato o ametopterina (MTX) es el más utilizado dentro del grupo de los análogos del ácido fólico. Se comporta como un inhibidor de la dihidrofolato-reductasa, enzima limitante de la vía que transforma el ácido fólico en ácido folínico, metabolito activo que actúa como cofactor en reacciones de transferencia de grupos monocarbonados. Otro análogo es el raltitrexed, derivado del ácido glutámico que inhibe la timidilato-sintetasa, enzima necesaria para la síntesis de ADN.

Destruyen células durante la fase S del ciclo celular y tienen su mayor eficacia cuando inician la fase logarítmica de su proliferación.

Farmacocinética. Puede ser administrado por v.o. y vía parenteral. Por v.o. su absorción depende de

mecanismos saturables y se ve afectada por la administración conjunta de alimentos, tiene circulación enterohepática permaneciendo en el hígado por largos períodos de tiempo. Se une en 60 % a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera hematoencefálica, se acumula de forma importante en terceros espacios; característica importante para el tratamiento de aquellas neoplasias que inducen ascitis o derrames pleurales, se elimina por vía renal

Efectos adversos específicos. Nefrotoxicidad a dosis altas, toxicidad pulmonar en niños y neurotoxicidad tras la administración intratecal.

Usos. Se emplea en el tratamiento de linfomas en terapia combinada o a dosis elevadas, en cuyo caso se efectúa una terapia de "rescate" con ácido polínico, en leucemias agudas, tumores trofoblasticos, micosis fungoide y soriasis severa. Se considera curativo en del coriocarcinoma. Tiene actividad inmunosupresora.

5-fluorouracilo

Pertenece a los análogos de las bases pirimidínica, específicamente del uracilo. Este incorpora un átomo de flúor en posición 5 en lugar de hidrógeno. Se convierte en un nucleótido fraudulento (5-FdUMP), que interactúa con la timidilato sintetasa, originando depleción de d-TMP, necesario para la síntesis de ADN y el crecimiento celular. Lesiona las células por dos mecanismos: inhibe la timidilato-sintetasa y se incorpora al ARN.

Farmacocinética. Se administra por vía i.v., se metaboliza en el hígado y se elimina por el riñón.

Efectos adversos específicos. Mielotoxicidad, trastornos gastrointestinales, toxicidad ocular, dermatológica y neurotoxicidad dada por alteraciones de la conciencia a dosis altas.

Usos. Cáncer de mama, gastrointestinal, de ovario, cabeza y cuello.

Arabinósido de citosina, o citarabina

Como análogo de la citosina inhibe competitivamente la ADN-polimerasa y la elongación del ADN responsable de los procesos de reparación. Otros análogo de la citosina de más reciente utilización es la gemcitabina, que inhibe la síntesis de ADN.

Farmacocinética. Se degrada a nivel gastrointestinal, por lo que se administra vía i.v. o intratecal.

Efectos adversos específicos. Potente mielosupresor.

Usos. Leucemias agudas, fase blástica de la leucemia mieloide crónica y linfoma No-Hodgkin.

La 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina

Son los análogos azufrados las bases púricas hipoxantina y la guanina respectivamente.

La primera se convierte en el nucleótido fraudulento T-IMP, que ocasionan una gran inhibición de la inducción coordinada de las diversas enzimas necesarias para la síntesis del ADN:

1. Inhibe la síntesis de novo de purinas.
2. Impide la síntesis de AMP y XMP.
3. Puede incorporarse al ARN y ADN.

Farmacocinética. Su absorción oral es incompleta, sufre efecto del primer paso, se une en 20 % a las proteínas plasmáticas atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica, se metaboliza en el hígado por la xantina oxidasa, excretándose por vía renal.

Efectos adversos específicos. Incrementa el daño hístico de los tejidos irradiados, provoca íctero colostático que puede ser evidente entre 2 meses y 8 años, provocan la muerte por necrosis hepática y ocasionan hiperuricemia por lisis celular.

Usos. Es ineficaz en tumores sólidos. Se emplean en ciertas formas de leucemias.

La azatioprina es un derivado de la 6-mercaptopurina que se utiliza como inmunodepresor.

Otros productos están en forma de nucleósidos, como la fludarabina, arabinósido de adenina, que interrumpe la elongación de ADN y ARN e inhibe la actividad de varias enzimas: ADN y ARN-polimerasas, ADN-primasa; ADN-ligasa y ribonucleótido-reductasa. Actúa de manera particular sobre tejido maligno linfoproliferativo.

Ciertos análogos de la adenina son capaces de inhibir la adenosín-desaminasa, incrementando la concentración intracelular y extracelular de la adenosina, lo que tiene consecuencias linfotóxicas e inmunodepresoras. Inhibidores de la desaminasa son la pentostatina y la cladribina, que se aplican por vía i.v. en la leucemia de células tricocíticas.

La hidroxiurea

Es un análogo de la urea que inhibe la ribonucleótido-reductasa, enzima que transforma los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. Su acción

es máxima en la fase S del ciclo celular y alcanzan la sincronización celular en la interfase G_1-S.

Se emplea por v.o. y su toxicidad limitante es la leucopenia.

Productos naturales

Alcaloides de la vinca

Los alcaloides penetran en la célula por un sistema transportador, dentro de ella interaccionan con la tubulina, proteína que forma los microtúbulos del huso acromático en la mitosis, impidiendo su polimerización. Detienen la mitosis en metafase, los cromosomas se dispersan en el citoplasma y ocurre la muerte celular.

Farmacocinética. La vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelvina solo pueden ser administradas por vía i.v. La administración intratecal provoca serios efectos neurotóxicos que pueden llegar a ser fatales.

Efectos adversos. Sobre la médula ósea, la vincristina provoca poca mielosupresión no así el resto de los alcaloides; la vincristina es neurotóxica, se manifiesta como neuropatía periférica y autonómica que puede llegar a ser limitante del tratamiento, aparecen parestesias, pérdida de reflejos, dolor abdominal y constipación. La recuperación es lenta pero completa. El vinorelvine es el menos neurotóxico.

Usos. Leucemia aguda, linfomas y algunos tumores sólidos como mama y pulmón.

Etopósido

Inhibe la topoisomerasa II, impide de forma irreversible la ruptura de la doble cadena de ADN y detiene el ciclo celular en el final de la fase S-G_2. Puede ser administrado por v.o. o i.v. lenta, la dosis oral debe ser el doble de la oral. Es en particular útil en los carcinomas de células pequeñas de bronquios, linfomas y cáncer testicular. Su toxicidad incluye alopecia, mielosupresión, náuseas y vómitos.

Taxanos

El paclitaxel es el producto activo del *Taxus brevifolia*. El docetaxel es un producto semisintético del *Taxus baccata*. Se unen de manera reversible a la subunidad de la tubulina, favoreciendo la polimerización en microtúbulos estables pero poco funcionales por su rigidez, impidiendo la despolimerizacion. Interfiere con la división celular en metafase, deteniendo la célula en G_2. Se administra iv, se metaboliza en el higado, se excreta en parte por vía renal

Son activos sobre tumores sólidos frecuentemente rebeldes a otros fármacos.

Efectos tóxicos sobre la médula ósea que son menores si se emplea con factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos, en cuyo caso el factor limitante de la dosis administrada es la aparición de neuropatía periférica.

Antibióticos

Daunorrubicina

Fue el primer antibiótico de la serie Antraciclinas, obtenido de *Streptomyces peucetius*; posteriormente se obtuvo su derivado 14-hidroxilado, la doxorrubicina (adriamicina), y otros como epirrubicina e idarrubicina. Todos ellos están constituidos por una estructura tetracíclica cromófora unida por un enlace glucosídico a un aminoazúcar, la daunosamina. La mitoxantrona es un derivado.

De ellos se destaca por su capacidad para intercalarse entre los pares de bases adyacentes de ADN y fijarse con intensidad diversa. También es capaz de inhibir la topoisomerasa II, además, forma radicales libres que pueden afectar al ADN (lo que contribuye a su acción cardiotóxica), altera la membrana, inhibe la fosforilación oxidativa de las mitocondrias e inhibe diversas enzimas relacionadas con el ADN. Es muy potente y produce una importante mielosupresión.

Su utilidad clínica queda limitada por la cardiotoxicidad (irreversible) que ocasionan.

Análogos menos cardiotóxicos: epirrubicina y mitoxantrona.

Actinomicina D

Se une a la doble hélice del ADN e impide la trascripción; además produce roturas del ADN por su acción sobre la topoisomerasa II. Es muy potente y produce una importante mielosupresión.

Bleomicinas

Pertenece a la familia de glicopéptidos sintetizados por el hongo *Streptomyces verticillis*. Actúan produciendo roturas en las hebras del ADN de manera específica. También se une a los iones hierro y cobre formando complejos.

La susceptibilidad a la bleomicina es máxima en fase G_2 o mitosis, pero también actúa en la fase G_1.

Origina una importante toxicidad cutánea y toxicidad pulmonar (fibrosis pulmonar progresiva). No es mielosupresor.

Agentes diversos

Cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino

Actúan como un agente alquilante bifuncional, inhibiendo la síntesis de ADN y ARN. El carboplatino es un análogo del cisplatino pero más estable menos neurotóxico, nefrotóxico, ototóxico y emetogeno, pero es más mielosupresor.

Atraviesan la membrana plasmática por difusión pasiva, produciendo sus efectos citotóxicos por puentes entrecadenas e intracadenas de ADN, alteran su estructura tridimensional e inhibien la transcripción y replicación. No es específico de ninguna fase del ciclo celular.

Farmacocinética. Se administra por vía parenteral, se une en 90 % a las proteínas plasmáticas y se excreta en 90 % por vía renal. Sus soluciones deben ser protegidas de la luz.

El carboplatino y oxaliplatino son menos nefrotóxicos pero su actividad antitumoral también es menor.

Usos. Tumores cerebrales, cáncer de endometrio, tumores de células germinales, de ovario cáncer de cabeza y cuello.

Procarbazina

Es un derivado de la metilhidracina, su mecanismo no esta totalmente elucidado se plantea que es similar a los agentes alquilantes, inhibe la síntesis de ADN y ARN. Se absobe por via oral atraviesa la barrera hematoencefálica es rápidamente metabolizado en hígado y riñón. Provoca toxicidad gastrointestinal severa, mielosupresión y neurotoxicidad. Se utiliza en el Linfoma de Hodgkin y algunos tumores de cerebro.

L-Asparaginasa

Es la enzima que hidroliza el aminoácido l asparagina, por lo que se priva a las células tumorales de este nutriente, que ellas no pueden sintetizar y que es necesario para la síntesis de proteínas. Se administra por via iv e im, prácticamente no difunde al SNC. Provoca reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad, trombocitopenia, alteraciones gastrointestinales y del SNC. Se indica en la leucemia linfoblastica

Hormonas y sus antagonistas

Se indican solos o combinados con otros tratamientos.

Prednisona

Inhibe la proliferación leucocitaria, por lo que se usan para tratar leucemias y linfomas.

Etinil estradiol y dietilestilbestrol

Se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata por su capacidad para inhibir el crecimiento del tejido prostático.

Aminoglutetimida

Inhibe la síntesis de cortisol por bloquear la conversión de colesterol en pregnenolona; también inhibe la aromatasa responsable de la síntesis de estrógeno a partir de androstenodiona. Se emplea para tratar el cáncer metastásico de mama; también puede usarse como preventivo.

Tamoxifeno

Suprime los efectos promotores del crecimiento de los estrógenos. Se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente. También puede usarse de forma preventiva.

Anastrozol

Bloquea la conversión de andrógenos en estrógenos por lo que se emplea en el tratamiento del cáncer de mama estrógeno dependiente.

Flutamida y ciproterona

Antiandrógenos que se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata.

Finasteride

Actúa inhibiendo la 5 reductasa; útil en el tratamiento del cáncer de próstata.

Leuprolida y goserelina

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, por lo que inhiben la LH y la FSH, y subsecuentemente la síntesis de andrógenos y estrógenos.

Se usan para el tratamiento del cáncer prostático y de mama.

Interacciones. Los pacientes que reciben tratamiento con fármacos antineoplásicos pueden tener indicados otros medicamentos, ya sea porque esta contemplado en el esquema terapéutico, o por las enfermedades asociadas o como consecuencias de la toxicidad que le provoca el o los citostáticos utili-

zados, en la tabla 32.2 se muestran algunas interacciones que pueden presentarse.

Estrategias actuales y futuras

El campo de la terapéutica antineoplásica está en constante desarrollo, aunque algunos productos pioneros han permanecido vigentes por su eficacia, van apareciendo nuevas opciones alentadoras, que están encaminadas a mejorar la selectividad, disminuir la toxicidad de los antitumorales y mejorar la respuesta inmunitaria del huésped, además de ampliar el espectro de neoplasias curables con tratamiento. Actualmente se sigue investigando en:

1. Toxinas dirigidas frente a células cancerígenas: anticuerpos monoclonales.Gentuzumab
2. Modificación de las respuestas biológicas: factores estimulantes de colonias, IFN, IL-2, el IFN alfa es en particular útil en tumores sólidos y linfomas.
3. Modificación de la regulación del crecimiento alterado: inhibidores de la angiogénesis y la metástasis.
4. Vacunas terapéuticas.
5. Fármacos antiangiogénicos.
6. Tratamiento de los eventos adversos. Ondasentron para la emesis.

Tabla 32.2. Interacciones de algunos antineoplásicos

Ciclofosfamida	Fenitoína	Aumenta la formación de metabolitos alquilantes por inducción enzimática
	Succinilcolina	Incremento de la acción curarizante
	Alopurinol	Disminuye el efecto de este
	Citarabina	Incrementa el riesgo de cardiomiopatía
	Inmunosupresores	Incrementa la posibilidad de infecciones
Melfalán	Clorambucilo	Aparición de resistencia cruzada
Tiotepa	Succinilcolina	Incremento de la acción curarizante
Procarbazina	Alcohol	Efecto disulfiram
	Barbitúricos, antihistamínicos y fenotiacinas	Depresión del sistema nervioso central
	Drogas simpaticomiméticas, antidepresivos triciclicos y alimentos con alto contenido de tiramina	Crisis hipertensivas
Cisplatino	Aminoglucósidos	Incremento de la nefrotoxicidad
Metotrexate	Salicilatos, sulfonamida, fenitoína, fenilbutazona, tetraciclina, cloramfenicol y ácido paraaminobenzoico	Aumento de su toxicidad por desplazamiento de su unión a la albúmina sérica
	Ácido fólico	Disminuye su actividad citotóxica
	Probenecid	Incrementa su acción y efectos tóxicos por competencia con sus mecanismos de eliminación
	Alcohol	Incrementa su hepatotoxicidad
	Asparaginasa	Disminuye su efecto citotóxico
	Gentamicina y cisplatino	Aumentan su toxicidad renal
5-Fluoracilo	Metotrexate	Inhibe su acción, al impedir la síntesis de su cofactor
	Neomicina	Disminuye su absorción
Citarabina	Diuréticos tiacídicos	Incrementan la hiperuricemia
Mercaptopurina	Alopurinol	Disminuye su metabolismo incrementando su toxicidad
Doxorrubicina	Ciclofosfamida	Incrementa el riesgo de cardiotoxicidad
Bleomicina	Vincristina	Potencia sus efectos citotóxicos
	Aminoglúcosidos	Potencia su nefrotoxicidad
	Carmustina, cisplatino y vincristina	Potencian su toxicidad pulmonar

Bibliografía

Beers, M.H. y R.S. Porter (2007): "Principios del tratamiento antineoplasico". En: Manual Merck. Elsevier, 11, tomo V, pp. 1262-1278.

Bruce, A.C., P.R. David, L. Paz-Ares, R.García-Carbonero y P. Calabresi (2001): "Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México, DF. 9na. ed., pp. 1405-1475.

Costabile, R.A. (2000): "Cancer and male sexual dysfunction". Oncology;195-205.

Fármacos antineoplásicos. Departamento de farmacología y terapéutica. Facultad de Medicina.Universidad Autónoma de Madrid. Guión No 75, Pág. 1-5.

Fármacos antineoplásicos. www.lafau.com/apuntes/medicina/farma_antineo/

Fundación Femeba. Disponible en www.femeba.org.ar/fundacion

Jeha, S. (2001): "Tumor lysis syndrme". Semin Hematol;38: Suppl 10: 4-8.

Kassner, E. (2000): Evaluation of chemoterapy extravasation injures. J Pediatr Oncol Nurs; 17: 135-48.

King, P.D. y M.C. Perry (2001): "Hepatotoxicity of chemotherapy". Oncologist; 6: 162-76.

Kintzel, P.E. (2001): "Anticancer drug induced kidney disorder incidence, prevention and management". Drug safey; 24:1-28.

Knox, J.J. (2000): "Chemotherapy induced oral mucositis prevention and management" Drugs Aging;17:257-67.

Knuth, A (2000): "Cancer inmunotherapy in clinical oncology". Cancer Chemother Pharmacol; 46 Suppl: S 46-51.

Neglia, J.P. (2001): "Second malignant neoplasmas in five year survivors of chilhood cancer". J. Nat. Cancer Inst; 3:618-29.

Ordóñez, A., E. Espinosa, M. Arroyo (1996): "Papel del médico de cabecera en la atención al enfermo con cáncer. Papel de otros especialistas". Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte del enfermo con cáncer. Editorial Médica Panamericana, Madrid:, pp. 115-128.

Pai, V.B., M.C. Nahata (2000): "Carditoxicity of chemoterapeutic agents. Incidence, treatment and prevention" Drug safey; 263-302.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. 4th Edition Churchill Livingstone.

Sweetman, S.C. (2005): Antineoplastics. Martindale. The complete drug reference. Editorial Pharmaceutical Press, 34 ed., pp. 492-594.

Verstappen, C.P. (2003): "Neurotoxic complications of chemotherapy in patient wiht cancer" Drug; 63:1549-63.



Capítulo 33

Terapia génica

Adolfo Peña Velázquez

Introducción

La prevención, tratamiento y/o cura de las enfermedades genéticas es un aspecto que se ha desarrollado a lo largo de estos últimos 20 años, dentro de la genética clínica. De esta forma a la par del perfeccionamiento de las técnicas con fines diagnósticos de estas patologías; se han desarrollado otras técnicas, con vistas al tratamiento, que en algunos casos determina la cura; mientras que en otros resulta paliativo.

En la actualidad, la terapia de las enfermedades genéticas en específico de las metabólicas, se lleva a cabo por restricción dietética, suministro de cofactores y más recientemente reemplazo de la enzima.

La única forma de curar más que de tratar estas enfermedades, es la de reemplazar o corregir el gen defectuoso, siendo esto lo que se pretende lograr con la terapia génica, por lo cual se define este tipo de terapia como: el reemplazo o corrección del gen defectuoso, por el gen normal (terapéutico) dentro de las células somáticas (cualquiera de las células del tejido corporal que tienen un número diploide de cromosomas, para distinguirlos de las células germinales, que contienen un número haploide) que expresan la enfermedad y así corregir la proteína (enzima) defectuosa, con lo cual se consigue enlentecer, estabilizar o revertir el curso de la enfermedad.

El surgimiento de la terapia génica es posible gracias a la confluencia de los avances del conocimiento en campos tales como: biología molecular, genética, virología, bioquímica y biofísica entre otras.

Atendiendo a sus objetivos, la transferencia génica tiene las siguientes aplicaciones:

1. Médica: tanto en prevención, investigación, diagnóstico clínico y terapia.
2. No médica: para su uso en ingeniería genética orientada a la mejora de características o a la eugenesia.

La introducción del gen terapéutico puede realizarse en una célula somática o en una célula germinal (cualquier célula sometida a gametogénesis).

La terapia germinal se refiere a la introducción del gen normal en este tipo de células con lo cual se corrige el defecto genético y además se puede trasmitir de manera mendeliana de generación en generación.

En la terapia génica somática solamente ciertas células somáticas del individuo afectado son transfectadas por el gen terapéutico (normal); expresándose el producto génico normal en las células dianas (célula que tiene un receptor específico que reacciona con una hormona, antígeno, anticuerpo, antibiótico, célula T sensibilizada u otra sustancia específica) y no hay transferencia del nuevo material génico a la descendencia del individuo tratado.

¿Qué se requiere o necesita para realizar terapia génica?

En primer lugar que el gen esté clonado, de manera que se pueda manipular e introducir en las células.

En segundo lugar tener acceso a las células dianas. Estas son las células donde se expresa el producto génico y que serán las transfectadas.

Estrategias terapéuticas

Existen dos vías para suministrar los genes a las células dianas: terapia génica in vitro y la terapia génica in vivo

Terapia génica *in vitro*

Se refiere a la extracción de células al paciente para la introducción de los genes terapéuticos que pueden utilizar para ello vectores virales o no virales y el posterior transplante antólogo de las células corregidas genéticamente.

El tratamiento está basado en la obtención previa de células del paciente procedentes de un tejido u órgano de interés. A continuación se procede a la disgregación de las y mantenimiento en condiciones de cultivo de tejidos in vitro, en donde las células son

posteriormente transfectadas por el *gen terapéutico* utilizando para ello un vector adecuado (los sistemas de vectores son los vehículos que se utilizan con la finalidad de insertar el ADN foráneo a la célula somática diana). Las células transfectadas son seleccionadas en función de su capacidad para expresar el gen exógeno de forma estable y persistente. Las células así seleccionadas son amplificadas y recolectadas con el fin de ser reimplantadas al paciente.

Métodos de transferencia génica *in vitro*

Métodos no virales:

1. Químicos: fosfato cálcico.
2. Físicos: electroporación, microinyección y bombardeo de partículas.
3. Fusión: complejos ADN-liposomas.
4. Endocitosis mediada por receptor: complejos ADN-proteína, complejos ADN-cápsida/envoltura viral e inmunoliposomas/liposomas destinados.

Métodos virales:

1. Adenovirus.
2. Retrovirus.
3. Virus adeno-asociados.
4. Herpesvirus.

Terapia génica *in vivo*

Se refiere al suministro directo del gen terapéutico a las células somáticas diana por infusión i.v. o inyección estereotáctica, sin la necesidad de extraer y cultivar las células para la inserción génica, eliminando los gastos que conlleva este proceso; así como el riesgo potencial del procedimiento de trasplante.

Métodos de transferencia génica *in vivo*

Métodos no virales:

1. Inespecíficos:
   a) ADN desnudo
   b) Complejos ADN-liposomas
2. Específicos:
   a) Mediados por receptor
   b) Complejos ADN-proteínas
   c) Inmunoliposomas/liposomas destinados.

¿Terapia génica *in vivo* o *in vitro*?

La decisión sobre si se debe llevar a cabo *in vitro* o in vivo la transferencia de genes depende de un gran número de factores, incluyendo los rasgos fisiológicos del tejido diana dañado, la naturaleza del tejido con respecto a los genes que deben ser transferidos, la facilidad para transferir los genes dentro de las células, la habilidad para llegar hasta ese tejido diana, su respuesta frente al método de transfección, etc. Así, el hecho de elegir un tipo de estrategia u otra es resultado de extensos y laboriosos estudios para cada tipo de trastorno.

De modo que no hay un patrón generalizado para cada enfermedad, y por tanto los investigadores se encuentran cada vez, con más obstáculos que resolver a la hora de llevar a cabo el ensayo. Por otra parte, algunos resultados, in vitro dan esperanzas sobre su aplicación in vivo, pero sin embargo, los datos obtenidos de experiencias in vivo rozan en la mayoría de los casos el duro y desolador fracaso, lo cual dificulta aún más si cabe las aplicaciones y desarrollo de técnicas en la terapia génica.

Se necesita mucha información sobre la patología molecular de un desorden genético, antes de que los investigadores puedan decidir si este desorden es factible a la terapia génica, y si es así, también habría que tener en cuenta diferentes asuntos sociales y éticos.

Los primeros experimentos en los que células tratadas genéticamente o manipuladas que fueron introducidas en pacientes humanos, comenzaron en 1989 y las primeras pruebas clínicas sobre terapia génica, se realizaron en septiembre de 1990, a una niña que padecía de inmunodeficiencia severa por deficiencia en la enzima adenosin desaminasa (ADA). La terapia consistió en extraer células de la sangre (leucocitos), la transducción del gen normal y la posterior reincorporación de la célula. El tratamiento fue exitoso pero con el inconveniente de que era transitorio y periódicamente había que repetir la operación con el fin de mantener los niveles adecuados de la enzima.

En el caso de la deficiencia en ADA después de la niña tratada, otros dos pacientes fueron tratados utilizando la misma metodología, pero también transduciendo las células de la médula ósea. Después de 2 años de tratamiento, se encontró sobrevida duradera de linfocitos T y B; así como de granulocitos y células de la médula.

Sobre la eficacia de la terapia génica solo se tienen datos de tres enfermedades genéticas, la deficiencia en ADA como ya se mostró, la hipercolesterolemia familiar y la fibrosis quística.

En la fibrosis quística los resultados no son muy alentadores debido a: la respuesta inmunológica observada en la mayoría de los pacientes, posiblemente debido a los altos títulos que se requieren para restablecer la función normal y a lo repetido que tiene que ser el tratamiento. No obstante, se alienta la esperanza

de que la terapia génica para la fibrosis quística, usando vectores retrovirales directamente sobre el epitelio pulmonar por medio de aerosoles, sea posible.

Con relación a la hipercolesterolemia familiar, se realizó un ensayo clínico a través de hepatectomía y transducción de dichas células hepáticas con retrovirus que contenían el gen del receptor LDL seguido por transplante autólogo a través de infusión en la vena portal.

El resultado en el paciente fue prometedor, ya que se reconstituyó el hígado en 3,5 y se obtuvieron mejoras con respecto al nivel de colesterol en sangre.

Además de las 3 enfermedades referidas, se están realizando investigaciones en otras patologías como son:

1. Deficiencia en α_1 antitripsina (α AT).
2. Granulomatosis crónica.
3. Enfermedad de Gaucher.
4. Anemia de Fanconi.
5. Síndrome de Hunter.
6. Deficiencia en la ornitin transcarbamilasa.

Es necesario hacer algunas consideraciones acerca de la aplicación de este tipo de terapia en dos entidades que constituyen un azote de la actualidad: el cáncer y el SIDA.

Terapia génica en la cura del cáncer

El diagnóstico del cáncer a nivel molecular permitirá un pronóstico más preciso; pero aún se puede llegar más lejos utilizando una terapia génica que tiene como finalidad la destrucción selectiva de la célula tumoral.

Todos los tratamientos de terapia génica que se han descrito están más indicados para cánceres de tipo metastático que primario; dado que aún en la actualidad no se conoce el alcance de la curación, es preferible que los pacientes hayan agotado otros métodos de curación y que los riesgos de la terapia génica sean menores de los derivados de la evolución de la propia enfermedad.

Hay muchos problemas pendientes: transferir de manera estable y eficiente a tumores in vivo; evitar los riesgos de infección vírica en pacientes y operadores y generalizar los tratamientos de terapia génica, etc.

La eficiencia de toda esta tecnología en la cura de una de las mayores "plagas" de la sociedad es aún ínfima para el número de trastornos que se ocasionan y a su especial rapidez y avance de la enfermedad. Así, que aún hoy tras décadas de estudio y lucha por curar esta enfermedad, y aunque estos avances resulten ser esperanzadores solo cabe preguntarse si será la respuesta definitiva a tanto tiempo de espera.

Terapia génica en infección por el virus de inmunodeficiencia humana

La terapia génica para el VIH está destinada a realizar muchos propósitos. Los propósitos son proteger células no infectadas residuales y eliminar células infectadas. Pero lo que más se intenta es reducir la infección en personas infectadas y evitar la expansión del virus a través de la población.

Se ha creado una vacuna genética para atacar al virus mediante la expresión in vivo de una proteína viral.

Una vez que células que desarrollan la inmunidad expresan la proteína inmunogénica probablemente serán destruidas por contener un virus transcripcionalmente activo. La gran proporción de células infectadas albergando un virus latente persistirá y proveerá un pozo del que emergerán mutantes capaces de evitar la respuesta inmunitaria.

Es por esto que la inmunización con proteínas del VIH sigue siendo muy difícil por no decir casi imposible, al menos con la tecnología actual. Además hay que sumar el hecho de que es un virus con una elevada tasa de mutación, con lo cual la creación de inmunidad para un tipo de producto génico puede verse inútil si el virus cambia por mutación.

La terapia génica en el plano jurídico

En cuanto a la terapia génica en la línea germinal, remite a la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida, que admite la terapia génica (artículo 1.3) en embriones y fetos en el útero únicamente si se cumplen ciertos requisitos, entre ellos el de disponer de una lista de enfermedades en las que la terapéutica sea posible desde criterios estrictamente científicos. Dicha lista debe aprobarla el Gobierno de la nación por Real Decreto (disposición final 10,d) siempre que no se influya en los caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de los individuos o la raza 8, artículo 13.3 c y d, respectivamente).

La ética en la terapia génica

El fin último de la terapia génica debe ser ayudar, reanudar en el individuo una vida normal en la que pueda seguir con un ritmo cotidiano al igual que lo llevaba antes de sufrir la enfermedad. Sigue así un principio Aristotélico sobre la búsqueda de la felicidad. En este caso la felicidad encarnada en el término de salud.

En ese caminar a *lomos* de la terapia génica viajan valores, en algunos casos perversos que lejos de llegar a ayudar, pueden manifestar acciones que moralmente son despreciables, convirtiéndose entonces la terapia génica en un instrumento muy poderoso para ser utilizado con ideas distintas a las de su concepción.

Por otra parte, ¿quién dice que un resultado favorable no se deba a otro tipo de interacciones celulares?, ¿qué resultado celular tendría esto? y lo más grave, ¿quién dice que a largo plazo esto no pueda ocasionar mutagénesis o alterar otras funciones celulares o alteraciones en el ADN a gran escala? El hecho de que se produzca mutagénesis, recombinaciones u otros procesos en terapia génica somática no deja de ser, aún después del daño al paciente, un duro revés. Pero aún así el daño retenido en el individuo, no se expande, sucediendo lo contrario en la terapia de línea germinal, donde cualquier modificación del repertorio genético se transmitirá a las sucesivas generaciones. ¿Se está modificando así la especie? sería emisario de la fatalidad al calificar como terapéutico algo que más tarde alteraría la salud o incluso destinaría irremediablemente a modificaciones, cáncer o muerte a muchos pacientes, por el mero hecho de que no se conocían todas las respuestas a tantas preguntas.

Como conclusión y dejando un poco la ética, se piensa que aunque al valorar los beneficios y los riesgos de los tratamientos los datos no permitan estar de acuerdo con su aplicación, la impotencia, la angustia y el dolor por ver cómo seres queridos se mueren sin poder auxiliarlos obliga a saltar barreras en la concepción de lo éticamente justo para soñar, con que si al menos se pudo ayudarlos en llegar a esa felicidad utópica de la que se refirió al principio, la felicidad se habrá alcanzado.

Perspectivas futuras

La terapia génica es una nueva forma de intervención terapéutica a un nivel molecular, con aplicaciones en muchas áreas de tratamiento médico que engloba desde la corrección de un defecto genético heredado por inmunización, tratamiento de enfermedades infecciosas hasta el cáncer. Esta es también una nueva farmacología. Mientras muchos fármacos corrientes persiguen modificar procesos endógenos por la aplicación de novedosos compuestos artificiales, la terapia génica reparte un agente biológicamente activo muy específico a un sitio determinado y a la vez con la posibilidad de permanentes, transitorios o inducibles estados de la expresión.

Desde el punto de vista económico, aún cuando nadie asigna un valor en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes curados, lo más seguro es que algún día la terapia génica costará considerablemente menos que la hospitalización repetitiva por enfermedades como la anemia falciforme o la fibrosis quística.

A pesar de que las perspectivas para la terapia génica en humanos todavía no están claras, se hacen esfuerzos en la investigación a este nivel, que si alguna vez se alcanza, la medicina estará en el umbral de una nueva era para el tratamiento de más de tres mil desordenes genéticos que afectan a la especie.

La terapia génica se presenta como una promesa terapéutica de utilidad en todo tipo de patologías, la cual probablemente revolucionará la concepción de la medicina.

Bibliografía

Aspectos éticos de la terapia génica. Revisado: 31 de mayo de 2008. Disponible en URL: http: // www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol58-98/2/aspectoseticos.htm

Assist. Reprod. Genet. 1998; 15: 219-25.

Colledge, W.H..(1994): "Cystic Fibrosis gene therapy". Curr. Opin. Genet. Dev; 4: 466-711.

Cobo del Rosal, M. (1996): "Curso sobre Derecho Penal. Parte Especial". Volumen I. Editorial Marcial Pons, ediciones jurídicas y sociales SA., Madrid, pp. 175-189.

Desnick, R.J. y E.H. Schuckman (1998): "Gene therapy for genetic diseases". Acta Pediatrica Japonica;40: 191-203.

Elías, S. y J. Simpson (1996): "Prenatal diagnosis". In Emery and Rimoin (eds.) Principles and practice in medical genetics. Livingstone & Churchill, pp. 563-77.

Genoma humano y Terapia Génica. Revisado: 31 de mayo de 2008. Disponible en URL: http: // www.uchile.cl/bioetica/doc/genoma.htm

Granda, H ¿Qué es la Terapia génica? Situación actual y perspectivas. Disponible en http://www.sld.cu/instituciones/geness/esp/revista/vi-3-99/tgen.

Grosveld, F., E. De Boer, N. Dillon, J. Gribnau, E. Milot, T. Trimborn, et al. (1998): "The dynamics of globin gener expresión and gene therapy vectors". Ann. N.Y. Acad. Sci; 850: 18-27.

Oliva, J.J. (2008): Terapia génica 2. Revisado: 9 de junio. Disponible en URL: http: // www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/tergen-2.htm

Oliva, J.J. (2008): Terapia Génica 1. Revisado: 9 de junio. Disponible en URL: http: / // www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/tergen-1.htm

Rimoin, D.L., J.M. Connor y R.E. Pyeritz (1996): "Nature and frequency of genetic disease". In Emery and Rimoin (eds.) Principles and practice in medical genetics. Livingstone & Churchill, pp. 31-34.

Schuckman, E.H. y R.J. Desnick (1996): "Strategies for the treatment of genetic disease". In Emery and Rimoin (eds.) Principles and practice in medical genetics. Livingstone & Churchill, pp. 619-39.

Smart, P. (2008): Terapia génica. Revisado en: 11 de junio Disponible en URL: http: // www.smartplanet.es/articulos.php?id=9-4-3



Capítulo 34

Vacunas

Dulce M. Calvo Barbado

Introducción

Uno de los más grandes avances médicos del siglo XX, unido al descubrimiento de los antimicrobianos, es la prevención y/o control de un número importante de enfermedades infecciosas que amenazan la vida del hombre, por medio de las vacunas. La administración sistemática y el desarrollo de las inmunizaciones han contribuido a la erradicación y a la disminución de la incidencia en el ámbito mundial de muchas entidades infecciosas, en ocasiones fatales para el hombre, como: poliomielitis, viruela, difteria, tuberculosis, sarampión, parotiditis, rubéola, tos ferina, entre otras. Cuba es uno de los países que con la aplicación de un programa de inmunización activa y obligatoria ha logrado la eliminación total de muchas de estas enfermedades, disminuir en otros casos la presentación de formas graves y reducir la morbilidad generadas por ellas.

Las vacunas constituyen a su vez medicamentos lo que amerita su discusión en este capítulo.

El fallo en los programas de vacunación condujo, por ejemplo, en los países del antiguo campo socialista, entre estos, la URSS, con el derrumbe del sistema social imperante, al déficit de la cobertura vacunal hasta entonces existente. La no-administración de vacunas como el DPT determinó la más grande epidemia de difteria recordada en los últimos 100 años en Ucrania y Rusia. En Japón y el Reino Unido se produjeron epidemias de tos ferina, al haber suprimido o descuidado la vacunación. En la tabla 34.1 se resume el impacto de la vacunación en la morbilidad y mortalidad en los EE.UU.

Tabla 34.1. Estimación de la morbilidad y de la mortalidad antes de la introducción de la vacunación; morbilidad máxima comunicada y mortalidad actual de las enfermedades evitables en Estados Unidos

Infecciones	Morbilidad y mortalidad por millón			Morbilidad máxima y morbilidad actual		
	Casos clínicos	Secuelas a largo plazo	Defunciones	No casos (año valor máximo)	No casos (año 2002)	Disminución %
Hepatitis B	25 000	7 000	1 000-15 000	-	-	-
Haemophilus influenzae tipo B	5 000	1 500	300-600	20 000	282	98,6
Sarampión	90 0000	300	200-400	894 134 (1941)	288	99,9
Parotiditis	75 000	5	3-5	152 209 (1968)	238	99,8
Poliomielitis	14 000	4500	100-400	21 269 (1952)	0	100
Tos ferina	600 000	40	200-300	265 269 (1934)	8 296	94,4
Rubéola	300 000	750	10-15	57 686 (1969)	14	99,9
Difteria	-	-	-	208 939 (1921)	1	100
Tétanos	-	-	-	1 560 (1923)	23	97,9

Fuente: Vacunaciones en la infancia, 2001.

Es evidente que la vacunación es la medida más efectiva y de mejor balance costo-beneficio con que se cuenta para enfrentar el embate de las numerosas enfermedades infecciosas. En la actualidad, su utilidad no solo se reserva para las antes mencionadas epidemias, sino que también se emplean para prevenir las formas graves de enfermedad causadas por microorganismos como *Hamophilus influenzae* de tipo b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Además se ha extendido su uso para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, cáncer y otras donde su aplicación pertenece más al ámbito de la terapéutica, que al de la prevención.

Apuntes históricos sobre la vaccinología

Los primeros documentos que reflejan la preocupación del hombre por prevenir las enfermedades infecciosas datan del año 1000 a.C. Los antiguos chinos empleaban el material proveniente de las pústulas de pacientes enfermos con viruela y lo almacenaban por un período de 1 mes o más, para luego mezclarlo con la planta Uvularia glandiflora. Más tarde procedían a la inoculación de dicho material a nivel nasal induciendo resistencia en los individuos tratados.

En el siglo XVI y XVII se produjeron similares prácticas en países como la India, el sudoeste de Asia y África del Norte. En el año 1721, se introdujo dicho procedimiento en Inglaterra por Lady Mary Wortley. El gran descubrimiento lo realiza Edward Jenner, quién utilizó por primera vez el método conocido como variolización, dicho método fue empleado de forma ininterrumpida hasta el año 1979 en que se declaró por la OMS, al planeta libre de viruela. Esta constituyó una prueba contundente acerca de la potencialidad de la vacunación para prevenir y erradicar las enfermedades infecciosas.

La segunda mitad del siglo XIX se caracterizó por los grandes aportes obtenidos en el campo de la vaccinología. Por estos años, Pasteur describe el fenómeno de la atenuación en trabajos con el cólera aviar y genera preparados vacunales contra el ántrax y la rabia. En 1884, Jaime Fernan desarrolló la primera vacuna bacteriana de uso humano para la prevención del cólera, cuyas variantes fueron producidas durante 1891 y 1896 por Haffkine y Colle, respectivamente. Una vacuna inactivada por calor para prevenir la fiebre tifoidea con una eficacia de 60-70 %, fue obtenida por los investigadores Pfeiffer y Wright.

El siglo XX se inicia por la obtención del toxoide diftérico en 1904 por Glenny. Este investigador en conjunto con Ramón describe el método de detoxificación de las toxinas diftérica y tetánica por medio de formaldehído. Es también, en estas primeras 2 décadas del siglo que Calmette y Guerin logran una cepa atenuada del *Micobacterium bovis* (BCG), la que demostró su eficacia en la prevención de la tuberculosis. Entre los años 1920 y 1960 se producen grandes aportes en la obtención de nuevas vacunas como: vacuna atenuada contra la fiebre amarilla, vacuna antipoliomielítica inactivada, vacuna antipoliomielítica viva atenuada y la vacuna contra el sarampión. En este período los avances en la disponibilidad de vacunas se espaciaban entre 5 y 10 años de una a otra y, en ocasiones, mucho más.

A partir de los años 50 existe un verdadero impulso en el desarrollo de la vaccinología. El tiempo entre la aparición de una a otra vacuna se reduce debido a la aparición de mejoras tecnológicas y farmacéuticas de las vacunas ya existentes, la aparición de variantes más purificadas y menos reactogénicas. Es entonces cuando se concluye el desarrollo y evaluación de vacunas como: la vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, la antipolio, antisarampionosa, la antipaperas, la antirrubéola y la primera generación de vacuna antileptospirosis.

En los años 70 y 80 se produce un uso extendido de polisacáridos capsulares purificados como vacunas y surgen de esta forma la vacuna antimeningocócica A, C y W-135, vacuna contra el Haemophilus influenzae tipo b y la vacuna de mayor valencia para enfrentar al neumococo. Se llega a comprender que los polisacáridos vacunales inducen una respuesta inmune timo-independiente, además del papel de la inmadurez del sistema inmune infantil en la respuesta no satisfactoria. Es a partir de este conocimiento que se obtiene la primera vacuna conjugada de polisacáridos capsulares contra el *Haemophilus influenzae*, al convertir en inmunógeno eficiente un antígeno timo independiente.

En 1971 se demuestra que el plasma inactivado de sujetos seropositivos al virus de la hepatitis tenía propiedades inmunizantes y se obtiene entonces la vacuna purificada del plasma en 1980. La primera vacuna recombinante de la historia contra la hepatitis B estuvo disponible y confirmada su eficacia en el año 1986. Esta vacuna muchos países la producen y la incluyen en sus programas de inmunización activa, Cuba junto a los EE.UU. y Bélgica es uno de los principales productores.

En el segundo quinquenio de los 80 se obtiene la primera vacuna contra el *meningococo b* basada en

proteínas de la membrana externa. En Cuba y Sur América se desarrolla la primera campaña de vacunación masiva durante los años 89 y 92. La vacuna cubana se ha avalado en el de cursar de estos años en cuanto a seguridad y eficacia, por la administración de más de 45 millones de dosis.

En los años 90, se comenzó a vincular la vaccinología a la ingeniería genética, la síntesis química, a nuevas formas farmacéuticas en desarrollo y a la incorporación de nuevos adyuvantes. A pesar de ello no se produjo una explosión de nuevas vacunas, más bien se ha generado un incremento en el empleo de vacunas combinadas, empleando los mismos antígenos existentes o mejorados.

Se espera que en el nuevo milenio, debido a los grandes avances en el conocimiento de la manipulación de la respuesta inmune, se generen nuevos adyuvantes licenciados para uso en humanos, los cuales amplificarán y mejorarán la respuesta inmune, además de incorporarse nuevas formas de presentación farmacéutica. Otro campo de gran diversificación es la utilización de las vacunas en otros trastornos o enfermedades no necesariamente infecciosas como el cáncer, la alergia, la autoinmunidad, entre otras.

Definiciones

Se han de definir varios conceptos para poder avanzar en el conocimiento de la vaccinología. El término vacuna fue creado por Pasteur en honor a Jenner para referirse a los agentes inmunizantes. Los agentes inmunizantes conocidos se muestran en la tabla 34.2; vacunación es la administración o aplicación de cualquier vacuna o toxoide. Otro concepto relacionado es el de inmunización, el cual se define como el proceso de inducción artificial de la inmunidad mediante la administración de sustancias antigénicas. La esencia de estos procesos consiste en la inoculación al organismo humano o animal de un preparado, que debe ser inocuo y seguro. Es decir, al administrarse a poblaciones sanas, no deben provocar reacciones indeseables importantes y si las generan han de ser de carácter débil, transitorio y no producir secuelas. La inmunización debe tener la capacidad de inducir una protección específica, al neutralizar los efectos dañinos del germen e impedir de esta forma que la persona enferme. Es esta la segunda propiedad inherente a toda vacunación, cuyo objetivo es disponer de preparados inmunizantes de alta efectividad y dicha efectividad ha mantenerse por largos períodos después de la inmunización. La inmunización puede ser activa o pasiva.

Inmunización pasiva. Consiste en proveer al individuo de una protección temporal contra ciertas enfermedades mediante la administración de anticuerpos, linfocitos sensibilizados o ambos, procedentes de alguien más o de otro animal que está inmunizado activamente contra los antígenos. Estos anticuerpos obtenidos de forma exógena tienen una semivida limitada y por tanto la inmunidad brindada por ellos es de duración limitada. Ejemplo de inmunidad pasiva es la transmisión transplacentaria de anticuerpos hacia el feto, lo que protege al recién nacido durante los 3 a 6 primeros meses de vida del desarrollo de varias enfermedades. Otro tipo de inmunización pasiva sería la administración de inmunoglobulinas contra la hepatitis B o la rabia, con un objetivo preventivo.

Tabla 34.2. Tipos de agentes inmunizantes

Agentes inmunizantes	Definición
Vacuna (sarampión, rubéola y parotiditis)	Suspensión de microorganismos atenuados o muertos o porciones antigénicas (elementos proteicos purificados) que se administra a un huésped para inducir inmunidad y prevenir el desarrollo de una enfermedad
Toxoide (toxoide tetánico)	Toxina bacteriana modificada con pérdida de su toxicidad pero que conserva capacidad para estimular la formación de antitoxina
Antitoxina	Anticuerpo obtenido del suero animal por la estimulación con antígenos específicos, usados para obtener inmunidad pasiva
Inmunoglobulina	Solución que contiene anticuerpos procedentes de sangre humana que se emplean para el mantenimiento de la inmunidad en personas inmunodeficientes o para inmunización pasiva

Inmunización activa. Consiste en inducir al organismo a desarrollar defensas contra la enfermedad, por medio de la administración de vacunas o toxoides, que estimulan al sistema inmunitario del individuo a producir anticuerpos y respuesta mediada por células. De esta forma se protege al individuo frente a los agentes infecciosos. La protección brindada por este tipo de inmunidad es más duradera y, en muchos casos, es para toda la vida. Ejemplo de inmunización activa, es la administración de vacunas.

Generalidades de la respuesta inmune

El cuerpo humano tiene capacidad para resistir casi todos los tipos de organismos o toxinas que tienden a lesionar los tejidos y órganos. Esta capacidad se denomina inmunidad, derivada del latín inmunitas. Históricamente, inmunidad significa protección frente a las enfermedades y, más en específico, enfermedades infecciosas. La defensa contra los microorganismos es mediada por reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa.

La inmunidad innata (denominada también como inmunidad natural o nativa) son aquellos mecanismos de defensa, que permiten al cuerpo humano ser parcial o completamente resistente a las diferentes enfermedades sin exposición previa al agente infeccioso, o sea, no es un proceso dirigido contra organismos patológicos específicos. La respuesta originada por ella es rápida y la reacción es, en esencia, la misma a la infección repetida. Los principales componentes de la inmunidad innata son:

1. Las barreras físicas y químicas como el epitelio y las sustancias antimicrobianas producidas por las superficies epiteliales.
2. Células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) y células T asesinas.
3. Proteínas denominadas citocinas que regulan y coordinan muchas de las actividades de las células de la inmunidad innata.

Los mecanismos de la inmunidad innata son estimulados por estructuras que son comunes para grupos de microbios relacionados y pueden no distinguir las diferencias entre las sustancias extrañas. Esta inmunidad provee de la primera línea de defensa contra los microorganismos.

En contraste a la inmunidad innata, existen otros mecanismos de defensa más altamente desarrollados, los cuales son estimulados por la exposición a agentes infecciosos. Estos producen un incremento de la magnitud y de la capacidad defensiva con cada sucesiva exposición a un microorganismo en particular. Debido a que esta forma de inmunidad se desarrolla como una respuesta a la infección y se adapta a ella, el nombre adjudicado a esta inmunidad es el de adaptativa o adquirida. Esta se caracteriza por una exquisita especificidad para las distintas moléculas y una habilidad para recordar y responder de forma más vigorosa a las exposiciones repetidas al mismo microorganismo. En ocasiones, es también denominada inmunidad específica por su extraordinaria capacidad de distinguir, incluso entre macromoléculas y microbios muy relacionados.

Entre la inmunidad innata y la adaptativa existen vínculos muy importantes. La respuesta de la inmunidad innata estimula e influye en la naturaleza de la respuesta adaptativa. Además la respuesta inmune adquirida utiliza los mecanismos efectores de la innata para eliminar los microorganismos y ellos, a menudo, refuerzan la actividad antimicrobiana de los mecanismos de defensa de la inmunidad innata. Ambos tipos de inmunidad son componentes de un sistema integral de defensa del huésped, en el cual numerosas células y moléculas funcionan cooperativamente.

Tipos de respuesta inmune adaptativa

Existen 2 tipos de respuesta inmune adaptativa:

1. Inmunidad humoral.
2. Inmunidad celular.

Estas son también los 2 tipos de respuesta inducida por las vacunas:

1. Respuesta mediada humoralmente o por anticuerpos producidos por linfocitos B y células plasmáticas diferenciadas, modernamente conocida como T helper-2 (Th-2).
2. Respuesta celular mediada por los linfocitos T conocida como respuesta T helper-1 (Th-1).

Las características de ambos tipos de respuesta se muestran en la tabla 34.3.

La mayor parte de los antígenos (sustancias extrañas que inducen una respuesta inmune específica) requieren la interacción de las células B y T para generar una respuesta inmunitaria, es decir, ambos tipos participan de manera integral en toda respuesta protectora. Aunque, de forma general predomina una de las dos respuestas. Por ejemplo, en las enfermedades causadas por la toxina tetánica y diftérica, el mecanismo fundamental de defensa invocado es la producción de anticuerpos neutralizantes específicos. Este también es el caso de la meningitis causada por meningococos del grupo A y C, cuya respuesta protectora se relaciona

Tabla 34.3. Comparación entre la respuesta humoral y celular

	Respuesta mediada por anticuerpos	**Respuesta mediada por células**
Sinonimia	Conocida como Th-2	Conocida como Th-1
Efectores	Anticuerpos IgG, IgM, IgA y IgE	Linfocitos T citotóxicos y macrófagos activados
Otros efectores	Mastocitos y eosinófilos	Anticuerpos IgG2, IgG1, IgG3 y otras células en la cadena efectora final
Inductor principal	IL-4	IL-12, IL-2 e IFNγ
Tipo de hipersensibilidad a que está asociada	Hipersensibilidad inmediata	Hipersensibilidad tardía
Antígenos *versus* los que está dirigida	Preferencialmente contra proteínas, péptidos solubles y gérmenes inactivados	Dirigida contra antígenos particulados, gérmenes vivos con capacidad de colonización, gérmenes intracelulares, células cancerosas, etc.

con la producción de anticuerpos específicos contra los polisacáridos capsulares de estas bacterias. En infecciones provocadas por microorganismos como el virus del VIH, virus del herpes simple y el *Micobacterium tuberculoso* requieren de una respuesta mediada por células para ser neutralizados y destruidos, de esta forma se protege al organismo de su ataque. En ocasiones la complejidad de los microorganismos determina un mecanismo de protección complejo que incluye una respuesta humoral y celular.

¿Cómo se genera la respuesta inmune vacunal?

La respuesta inmune como ya se definió puede ser mediada por células (respuesta Th-1) y por anticuerpos (respuesta Th-2). Esta posee 3 elementos claves: la células presentadoras de antígenos (CPA), los linfocitos T (Th0, Th1, Th2 y Tc) y los linfocitos B.

Las células dendríticas, los mácrofagos, las células B activadas, células endoteliales, y epiteliales tímicas son ejemplos de CPA, distribuidas por todo el cuerpo sobre todo en el sistema linfoide en zonas ricas en linfocitos T. Estas células son necesarias para el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, característica que los diferencia de las células B capaces de reconocer un antígeno no modificado por medio de las inmunoglobulinas unidas a la superficie celular; las células T solo reconocen un antígeno cuando este es procesado y presentado como péptido por las CPA (Fig. 34.1). Es decir, los antígenos vacunales son captados, internalizados, sufren ulterior proteólisis y transformación en pequeños péptidos antigénicos en las vesículas endosómicas y lisosomales de dichas células. Más tarde, estos péptidos tienen la capacidad de fijarse a moléculas nacientes clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) existentes en las CPA. Estos complejos péptidos/MHC son transportados y expuestos en la superficie celular. Las CPA activadas, cargadas de antígeno emigran hacia los ganglios linfáticos (áreas T), por lo general inguinales o axilares en dependencia del sitio donde se ha realizado la inyección de la vacuna. Es a este nivel donde las CPA atraen a los linfocitos T.

El reconocimiento de antígenos se produce por 2 tipos de linfocitos T, los CD4+ y CD8+. Su activación desencadena diferente patrón de respuesta (Fig. 34.2). Los linfocitos CD^{4+} reconocen péptidos derivados de antígenos digeridos del medio circundante extracelular unidos a moléculas tipo II del MHC, además se consideran linfocitos T auxiliadores pues cooperan en la producción de anticuerpos y la generación de los linfocitos T citolíticos. Por su parte, los receptores de las CD8+ son específicos en el reconocimiento de péptidos generados a partir de proteínas del citosol unidas a moléculas clase I del MHC.

El conocimiento de estas dos vías de presentación de antígeno, es crucial para el diseño adecuado de vacunas, ya que en dependencia de la vía utilizada, se estimulará la producción de respuestas citotóxicas efectoras y de memoria CD8 por un lado y/o de producción de anticuerpos.

El estímulo antigénico generador de la respuesta inmune puede variar, este unido a la influencia inductora de las citocinas determinan que los linfocitos CD^{4+} se diferencien en linfocitos Th-2 (h helper, en inglés) y Th-1, células efectoras de la respuesta inmune mediada por células.

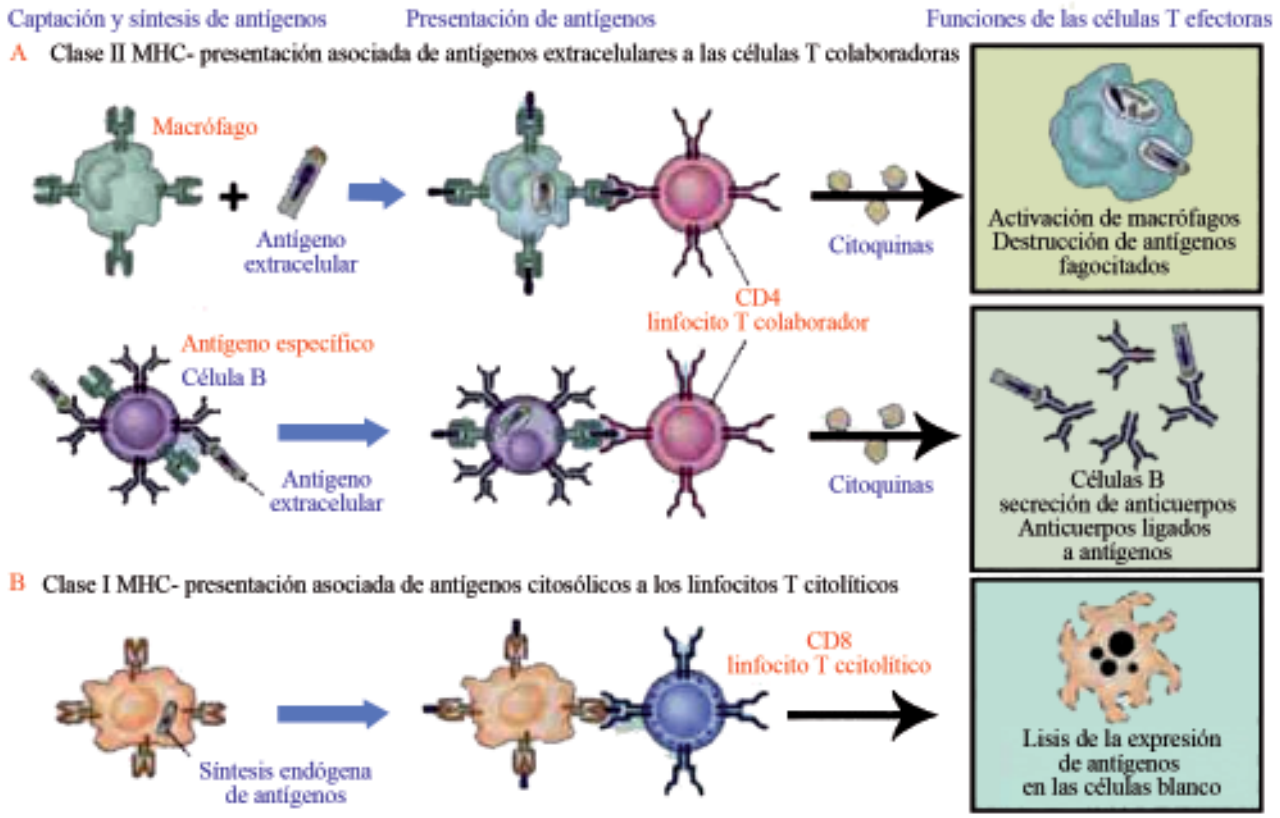


Fig. 34.1. Vías de procesamiento y presentación de antígenos. A. Vía de moléculas clase II MHC (antígenos proteicos extracelulares son internalizados dentro de las vesículas, donde son procesados y convertidos en péptidos que se unen a moléculas tipo clase II del MHC. B. Vías de moléculas clase I MHC (antígenos proteicos del citosol son procesados por proteosomoas, más tarde los péptidos son transportados hacia el RE, donde se unen a moléculas clase I MHC.
Leyenda: RE: retículo endoplásmico; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad.
TAP: transportador asociado con el procesamiento del antígeno.
Tomado de: Abbas AK, Litchtman AH, Pober JS. Cellular and molecular inmunology. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2000.

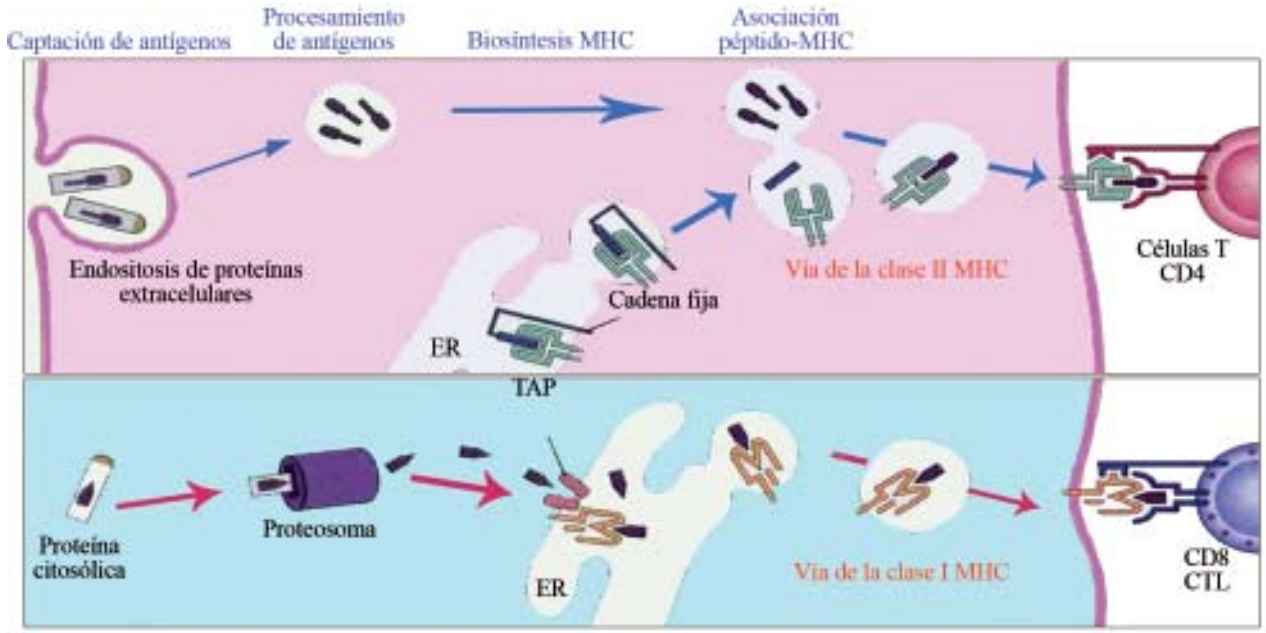


Fig. 34.2. Presentación de antígenos extracelulares y citosólicos a diferentes poblaciones de linfocitos T. A. Antígenos extracelulares son presentados por los mácrofagos o linfocitos B a linfocitos T cooperadores CD4+, los que activan a mácrofagos o células B y se elimina antígenos extracelulares. B. Antígenos citosólicos son presentados por células nucleadas a linfocitos CD8+ citolíticos, los cuales lisan la célula que expresa el antígeno.
Tomado de: Abbas AK, Litchtman AH, Pober JS. Cellular and molecular inmunology. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2000.

La diferenciación en linfocitos Th-2, ocurre habitualmente en respuesta a alergenos ambientales, helmintos e infecciones por artrópodos. En el caso de las vacunas, son los antígenos proteicos los que inducen su diferenciación en células Th-2. Estos linfocitos Th-2 secretan una serie de linfocinas como son IL-4, IL-5, IL-10 y la IL-13, cuya funciones específicas se muestran en la tabla 34.4. Estas linfocinas contribuyen a completar la activación/diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos, a la diferenciación de eosinófilos, estimula la producción de altos niveles de Ig M e inducen la producción de Ig E. Las linfocinas generadas por las Th-2 no promueven la fagocitosis, ni activan eficientemente el complemento. Además, muchas de ellas antagonizan las acciones del IFN γ e inhiben la activación de macrófagos; así controlan y limitan la repuesta inmune, fundamentalmente la inflamatoria generada por la población Th-1. De forma general, se reconoce que las células Th-2 y las citocinas secretadas por ellas son claves en la inducción de las reacciones mediadas por mastocitos, es decir, refuerzan la respuesta antiinflamatoria y alérgica.

La generación de una respuesta Th-1 se inicia a partir del reconocimiento por los linfocitos CD^{8+} de antígenos citósolicos. Estos antígenos son productos de virus y otros microorganismos intracelulares como listeria, micobacterias que infectan las células y determinan la síntesis de sus propias proteínas. Otra fuente de antígenos citosólicos son las células cancerosas y alógenas. Dichos antígenos son también procesados en los proteosomas, a partir de ellos se generan péptidos que se unen a moléculas MHC tipo I y luego se expresan en la superficie celular de las CPA. Los complejos péptidos/MHC tipo I son reconocidos por receptores específicos de los linfocitos CD^{8+}, esto junto a la acción concertada de las linfocinas secretadas por los CD4+, determinan su diferenciación en linfocitos T citotóxicos o citolíticos (Tc) encargados de la lisis de las células infectadas. De forma simultánea se produce la diferenciación de los linfocitos CD^{4+} en células Th-1 a partir de la influencia de la IL-12 sintetizada por macrófagos u otras CPA infectadas por microorganismos y el IFN γ producido por las células asesinas naturales y por las CD4+ auxiliadoras. Los linfocitos Th-1 secretan diversas linfocinas como el IFN γ, IL-2 y FNT. La primera de ellas estimula la actividad microbicida de los fagocitos y promueve la destrucción intracelular de los microorganismos fagocitados. El IFN γ estimula también la producción de anticuerpos opsonizantes y fijadores del complemento, los que promueven la fagocitosis de los microorganismos. Por su parte la IL-2, funciona como factor autocrino y estimula junto al IFN γ la proliferación y diferenciación de las CD^{8+} en linfocitos citolíticos (CTL), los que finalmente producen la muerte de las células infectadas con virus o bacterias intracelulares y la erradicación de la infección.

Tabla 34.4. Efectos y funciones de las citocinas participantes de la respuesta inmune

Citocinas	Funciones
Interleucina 1	Estimulación de células precursoras tempranas de medula ósea y precursores linfocíticos
Interleucina 2	Proliferación de células T y generación de células asesinas
Interleucina 3	Proliferación de líneas celulares de medula ósea, células B y T
Interleucina 4	Activación de células B y T, además de macrófagos
Interleucina 5	Generación de eosinófilos por medula ósea
Interleucina 6	Proliferación de medula ósea y células plasmáticas
Interleucina 7	Estimulación de células B y T; función sinérgica con IL-2
Interleucina 8	Función quimiotáctica en neutrófilos, células B y T
Interleucina 9	Proliferación de células cebadas
Interleucina 10	Inhibición de células T
Interleucina 11	Acción sinérgica con IL-3
Interleucina 12	Acción sinérgica con IL-2
Interferón γ	Activación de macrófagos y células T, mayor expresión de MHC
Interferón α	Activación de macrófagos y células T, estimulación de células asesinas

Por lo que, las células Th-1 y las CD8+ son responsables de la activación de macrófagos, contribuyen a la destrucción de las células infectadas y son efectores principales de la reacción pro inflamatoria, la hipersensibilidad tardía y la inmunidad mediada por células contra patógenos intracelulares (Fig. 34.3). Esta respuesta es inducida principalmente por vacunas bacterianas como el BCG, víricas como el sarampión que requieren una respuesta celular intensa. Es este tipo de respuesta, la que se desea obtener para enfrentar epidemias como la malaria, la tuberculosis o el SIDA. Esta respuesta es completa, ya que reconoce los antígenos presentes en las CPA, además de aquellos que infectan todo tipo de célula nucleada, lo que permite su reconocimiento y eliminación posterior.

Capacidad de memoria del sistema inmune

La activación y diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos o en células B de memoria ocurre ante el estímulo de las IL como se dijo previamente. Estos plasmocitos emigran desde los ganglios linfáticos o del bazo hacia la médula ósea donde pueden sobrevivir y producir durante meses e incluso años, anticuerpos específicos contra un antígeno. Muchos de los linfoblastos formados al activarse los clonos de linfocitos B no se transforman a células plasmáticas, sino que generan un número mayor de nuevos linfocitos B los cuales se añaden a la población de linfocitos originales del clono. De esta forma cada exposición a un antígeno expande los clonos de linfocitos específicos para ese antígeno y se va generando parcialmente la memoria inmunológica. Los elementos celulares que permanecen inactivos en el tejido linfoide hasta su activación posterior por una nueva cantidad del mismo antígeno, se denominan células de memoria. Estas células poseen características especiales, que las hacen más eficaces a la hora de eliminar el antígeno, producen anticuerpos que se unen con una alta afinidad al antígeno, lo cual determina que la respuesta generada tras una segunda exposición a un antígeno tiene un rápido inicio (al 4to. o 5to. día), es de mayor duración y mayor potencia con relación a la respuesta primaria. La respuesta primaria, es la inicial originada con la primera exposición al antígeno, esta tiene por características: una baja potencia y un inicio tardío (requiere de un período de latencia de 7 a 10 días) (Figs. 34.4 y 34.5). Es decir, el sistema inmune tiene la capacidad de reforzar su respuesta ante antígenos extraños en exposiciones subsecuentes. Esta respuesta secundaria al mismo antígeno causa una respuesta humoral o celular intensa, o sea, es mediada no solo por células B productoras de anticuerpos sino también por células T efectoras.

Determinantes de la respuesta inmune

La naturaleza, magnitud y el nivel de protección que genera la respuesta inmune frente a las vacunas o toxoides está determinado por factores del huésped, de la vacuna y de otro tipo.

Los factores genéticos (polimorfismo del MHC, alotipo e isotipo de anticuerpo), la edad, el sexo, el estado nutricional o presencia de enfermedades (inmunodepresión), el embarazo y el tabaquismo son algunos de los factores del huésped.

La edad es un factor intrínseco, que se tiene en cuenta a la hora de elaborar y programar el calendario de vacunaciones o inmunizaciones de cada país. Esto se debe a las diferencias observadas en la respuesta inmunitaria ante diversas enfermedades. Por lo general, se desea la administración precoz de vacunas a los lactantes, para protegerlos antes de que se expongan a los agentes patógenos bacterianos o víricos. La inmadurez de su sistema inmunológico al nacer y la presencia de anticuerpos maternos trasmitidos, influyen en las respuestas vacunales en los primeros meses de vida. La amplitud de la respuesta de anticuerpos ante la administración de una vacuna, aumenta progresivamente con la edad durante el primer año de vida. Por tal razón, se logran títulos de anticuerpos más elevados contra antígenos vacunales programados en los meses 2-4-6, en lugar del esquema 2-3-4. Por ejemplo, la PRS origina respuestas más débiles de anticuerpos en lactantes de 6 meses que en los de 9 a 12 meses de edad. Esto determina no solo el momento de la vacunación, sino también el número de dosis de vacunas necesarias para que el niño quede inmunizado. Además, los anticuerpos maternos en los primeros meses pueden interferir en la inducción de las respuestas de anticuerpos, al neutralizar los antígenos vacunales y enmascarar los epítopos de los antígenos. Sin embargo, estos mismos anticuerpos maternos contribuyen a la activación de las células T al unirse a los antígenos vacunales y ser capturados por las CPA. De esta manera, se protege a los lactantes de las formas graves de muchas enfermedades, aún cuando los anticuerpos maternos impidan la seroconversión o la producción de anticuerpos.

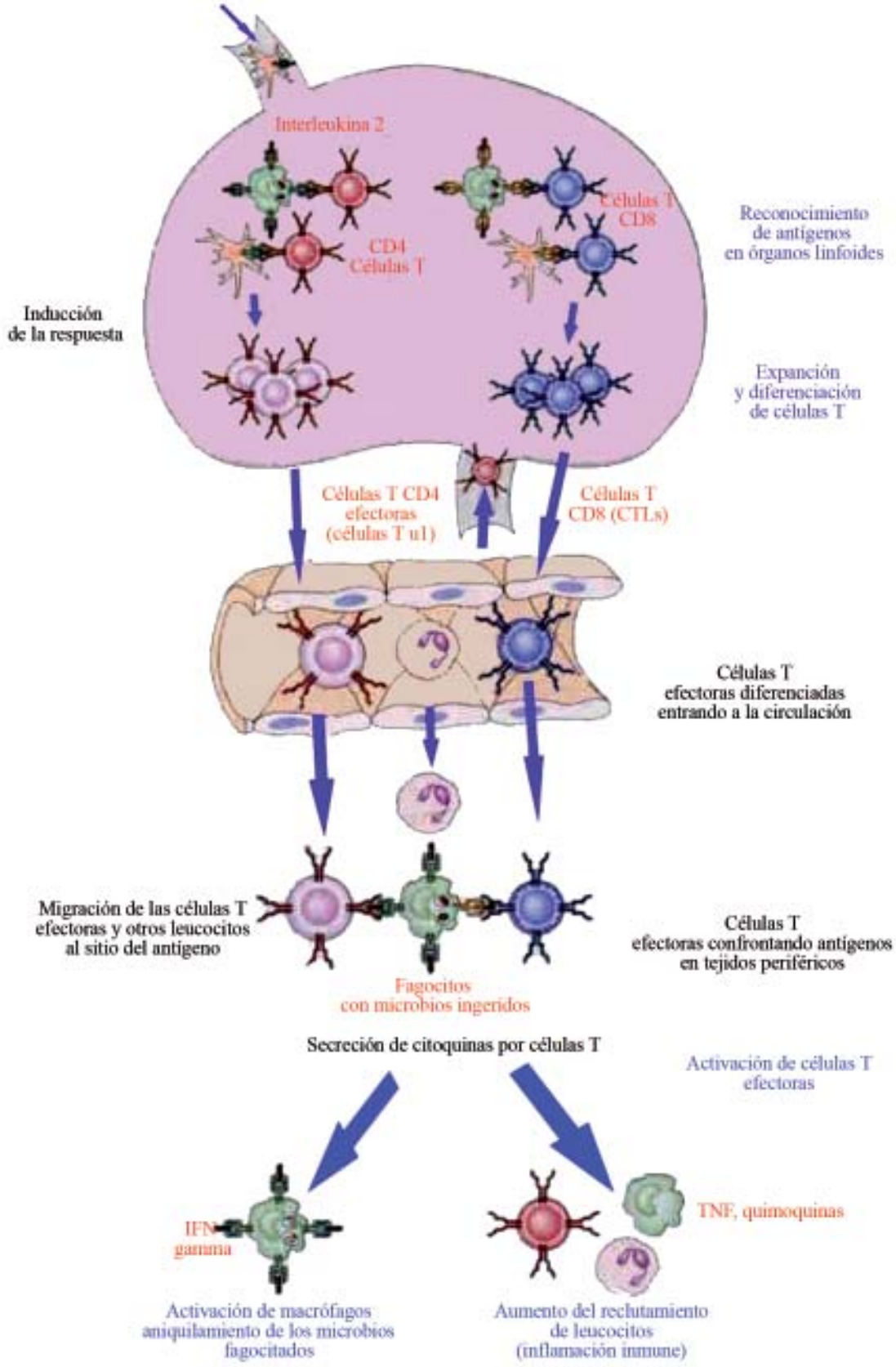


Fig. 34.3. Respuesta inflamatoria y activación de mácrofagos inducidas a partir de la diferenciación de las células CD4+ a células Th-1, diferenciación estimulada por la IL-2. Participación de los linfocitos T citolíticos (Tc), tras su activación, proliferación y diferenciación de los CD8+.

Tomado de: Abbas AK, Litchtman AH, Pober JS. Cellular and molecular inmunology. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2000.

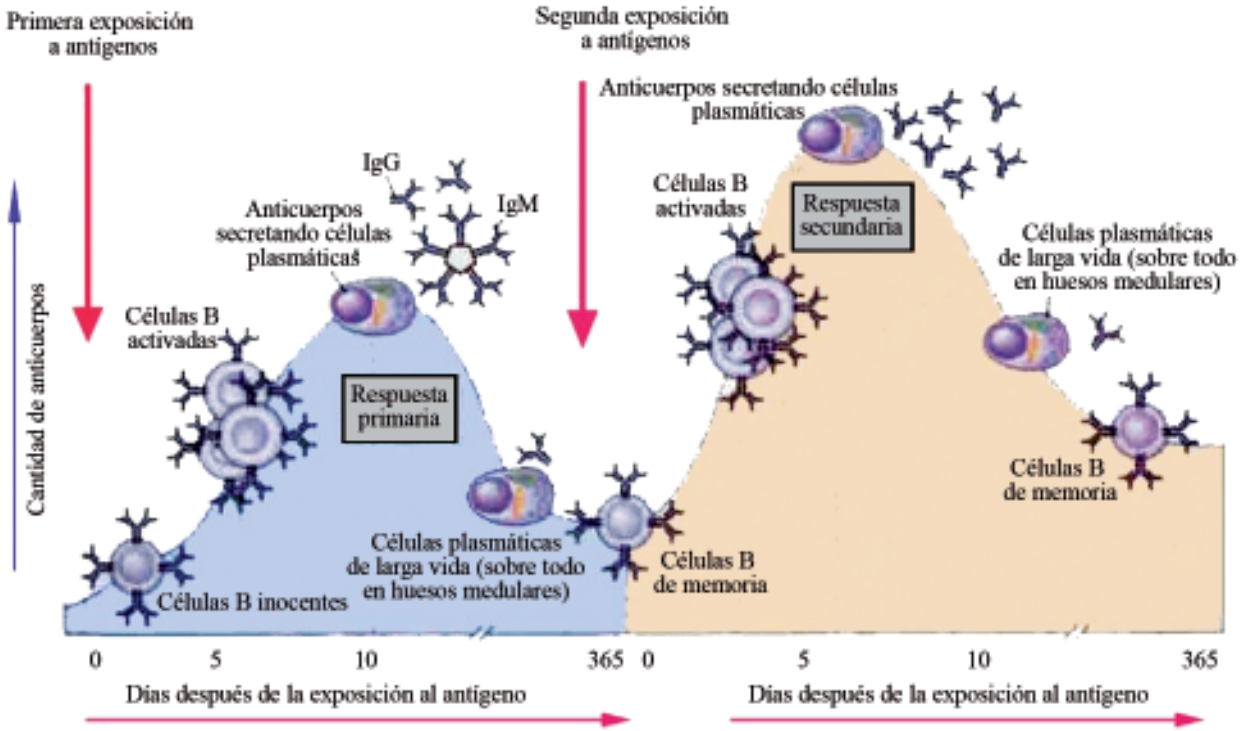


Fig. 34.4. Especificidad, memoria y autolimitación de la respuesta inmune. El antígeno A y B inducen la producción de diferentes anticuerpos (especificidad), la respuesta secundaria al antígeno A es más rápida y mayor que la primaria (memoria) y los niveles de anticuerpos declinan con el tiempo después de cada inmunización (autolimitada).
Tomado de: Abbas AK, Litchtman AH, Pober JS. Cellular and molecular inmunology. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2000.

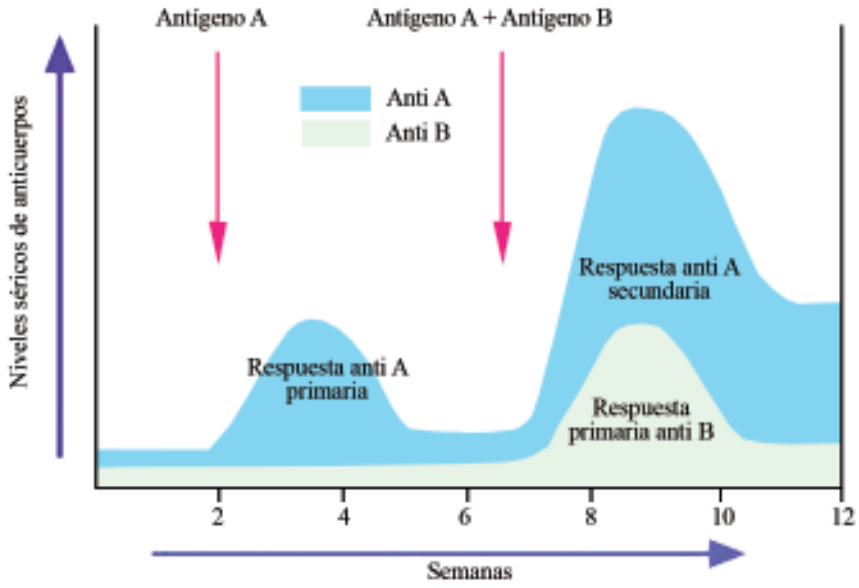


Fig. 34.5. Cinética de la respuesta inmune primaria y secundaria. En la respuesta inmune primaria, las células B vírgenes son estimuladas, hasta hacerse activas y diferenciarse a células secretoras de anticuerpos que generan anticuerpos específicos para el antígeno inductor. Las células B de memoria de larga duración son también generadas durante la respuesta primaria. Una respuesta inmune secundaria es inducida cuando el mismo antígeno estimula estas células B de la memoria, lo que determina una más rápida proliferación, diferenciación y producción de mayores cantidades.
Tomado de: Abbas AK, Litchtman AH, Pober JS. Cellular and molecular inmunology. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2000.

El tabaquismo, la debilidad extrema, las inmunodeficiencias, las enfermedades o tratamientos que causan inmunodepresión pueden disminuir la magnitud de la respuesta inmune.

De los elementos de la vacuna que inciden en la respuesta inmune se encuentran la concentración, el estado físico y químico del antígeno y la vía de administración. Las vacunas se administran por v.o, intradérmica, s.c. o i.m. La administración en mucosas (intranasal u oral) induce la producción de IgA secretora, que puede inhibir la transmisión de la enfermedad con una mayor efectividad que la aplicación por vía parenteral, vía inductora de una respuesta limitada o nula. La inmunogenicidad de algunas vacunas se reduce al no administrarse por la vía adecuada; por ejemplo, la vacuna frente al virus de la hepatitis B por vía s.c. en el tejido adiposo del glúteo, en lugar de la administración i.m. en el deltoides, origina seroconversiones sustancialmente menores.

Los constituyentes de las vacunas (Tabla 34.5) y la forma de presentación del antígeno también determinan las características de la respuesta inmune. Las vacunas contra bacterias encapsuladas como *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*, inicialmente se diseñaron para inducir una respuesta mediada por anticuerpos contra los polisacáridos capsulares. Estos polisacáridos son resistentes a la fragmentación en el seno de las CPA, por lo que no se fijan a las moléculas del MHC, lo cual excluía la activación de las células T específicas de los polisacáridos capsulares. La conjugación con proteínas portadoras, como el toxoide tetánico o diftérico, ha determinado la conversión de esta vacuna de T independiente a T dependiente. Otro de los constituyentes que influye en la respuesta inmunitaria, es el adyuvante vacunal. A este se le dedica, debido a su importancia, una sección aparte en este capítulo.

Otro tipo de factores involucrados, son aquellos relacionados con la capacidad de los candidatos vacunales de estimular al sistema inmunológico. Estos factores, son por lo general las limitaciones de muchas de las vacunas disponibles en la actualidad. Entre ellos: la síntesis inadecuada de anticuerpos (calidad y cantidad), la poca duración de estos, la ausencia de memoria inmunológica frente al antígeno vacunal y la débil o ausente respuesta de tipo citotóxica.

La cantidad de anticuerpos necesarios sintetizados ante un antígeno vacunal para proteger al individuo, es un problema no resuelto en la mayoría de las nuevas vacunas. Además la inducción de una respuesta celular considerable como fondo de una respuesta humoral potente, es otro de los objetivos y determinantes de la respuesta inmune. Vacunas como la antigripal constituida por antígenos de superficie, nucleoproteínas y algunas partículas virales no exhiben alto título de anticuerpos, pero su eficacia protectora se debe a la iniciación de una respuesta mediada por células con presencia de linfocitos T citotóxicos y células Th. Estas células colaboran en la producción de anticuerpos responsables de la neutralización del virus de la influenza.

Las nuevas vacunas sintéticas y recombinantes contra la malaria inducen frente al esporozoito cantidades moderadas de anticuerpos y un estado parcial de inmunidad. La combinación de estas proteínas con adyuvantes potentes experimentales origina una respuesta celular protectora. Un ejemplo destacado fue la ardua y difícil tarea de los inmunólogos para obtener una vacuna efectiva contra el meningococo del grupo b. Los investigadores del Instituto Finlay en Cuba obtuvieron la primera vacuna efectiva en el mundo.

Tabla 34.5. Constituyentes de las vacunas

Componentes	Usos y ejemplos
Conservantes, estabilizantes y antibióticos	Pueden inhibir o impedir el crecimiento bacteriano o bien estabilizar el antígeno. Se usan sustancias como agentes mercuriales antibióticos. Se producen reacciones alérgicas frente a cualquiera de los aditivos
Adyuvantes	Se emplean en las vacunas para potenciar la respuesta inmunitaria por ejemplo: sales de aluminio en vacunas como los toxoides y la hepatitis B
Líquidos en suspensión	Se usan agua estéril, solución salina o líquidos más complejos derivados de los medios de crecimiento o sistemas biológicos en los que se produce el agente inmunizante, por ejemplo: antígeno de huevo, ingredientes de los cultivos celulares y proteínas séricas

La vacuna cubana antimeningococcica B (VAMENGOC BC) es muy eficaz debido a su capacidad de inducir una respuesta integral compleja. Esta vacuna es capaz de generar anticuerpos bactericidas y de amplio espectro contra los diferentes serotipos y subtipos de meningococo B (dirigidos eficientemente contra componentes proteicos y complejos antígenos-proteicos de alto peso molecular, ambos de la membrana externa). Además, este preparado vacunal produce anticuerpos antilipopolisacáridos (neutralizantes de la endotoxina y anticelulares) y posee una presentación proteoliposómica inductora de una respuesta mediada por células, que genera una buena memoria inmunológica. Esta vacuna cubana posee una eficacia clínica en situaciones endémicas, brotes y epidemias de 75 y 92,5 %. Otros candidatos vacunales como el noruego a pesar de inducir anticuerpos frente a varias cepas en 100 % de los vacunados, en el terreno han tenido una eficacia de 57 %. Esto demuestra que la presencia de anticuerpos no necesariamente significa eficacia y protección vacunal.

Por lo tanto, la intensidad de la respuesta mediada por anticuerpos depende de la generación o no de una respuesta mediada por células en los casos requeridos (infección vírica y por parásitos obligados). Generalmente, esta respuesta mediada por células produce una protección a largo plazo, caracterizada por la existencia de memoria inmunológica frente al antígeno vacunal.

La calidad del anticuerpo, es otro de los determinantes del nivel de protección brindado por una vacuna. Esta se mide por su capacidad para neutralizar un germen y el grado de afinidad del anticuerpo que impide la fijación del virus o de la toxina bacteriana a su receptor celular. De esta forma, se anula la replicación viral o la aparición de efectos tóxicos consiguientes. Además, la eficiencia de un anticuerpo se mide por la capacidad de poner en marcha otras funciones efectoras paralelas como son: la activación del complemento, la habilidad para fijarse a células y tejidos que provocan fenómenos de citotoxicidad celular mediadas por anticuerpos y procesos de fagocitosis a cargo de células mononucleares y polimorfonucleares.

Adyuvantes para vacunas

Los adyuvantes son sustancias o preparados capaces de aumentar la potencia, acelerar y prolongar la respuesta inmune específica contra los antígenos inoculados. Es decir, mejoran la inmunogenicidad y por lo tanto, la efectividad del antígeno vacunal. El término adyuvar deriva del latín adjuvare que significa ayudar y asistir.

Su estudio comenzó a partir de la segunda década del siglo XX, cuando Ramón y otros observaron a caballos que desarrollaban abscesos en el sitio de la inyección del toxoide diftérico, estos poseían títulos mayores de anticuerpos específicos. La explicación de este fenómeno se debió a que la inyección conjunta de sustancias extrañas con el toxoide aumentó la respuesta antitoxina en estos caballos.

En 1926, se demostró por Glenny la actividad adyuvante de los compuestos de aluminio. En la actualidad, los adyuvantes de aluminio (fosfatos e hidróxidos de aluminio) continúan siendo los adyuvantes inmunológicos más utilizados y los únicos presentes en las vacunas licenciadas en los EE.UU. En la década del 30, Freund obtuvo una emulsión de agua en aceite mineral que contenía micobacterias muertas conocido en la actualidad como adyuvante completo de Freund (ACF). Este es uno de los más poderosos, pero muy reactogénico. Otros adyuvantes se han descubierto en el de cursar del pasado siglo (endotoxina lipopolisacarídica, muramildipéptido y otros compuestos de origen bacteriano, natural y sintético). Todos los cuales, se encuentran disponibles para el desarrollo de nuevas estrategias en el diseño de vacunas.

¿Como actúan los adyuvantes?

Los adyuvantes logran un aumento de la inmunogenicidad por medio de uno o varios los siguientes procesos:

1. Aumento de la producción de anticuerpos específicos frente al antígeno vacunal.
2. Aumento de afinidad de anticuerpos inducidos, con una potenciación de funciones neutralizantes, germicidas, opsonizantes y aglutinante, es decir, potenciación de la funcionalidad de esos anticuerpos.
3. Aumento de la magnitud y/o efectividad de la respuesta mediada por células T.
4. Generación de respuesta integral simultánea humoral y celular, en casos donde solo predominaba una de las dos.
5. Generación de respuesta humoral y celular de mayor duración.
6. Generación de respuesta incrementada de memoria inmunológica.

El uso de los adyuvantes reporta varias ventajas como son: la capacidad de potenciar la inmunogenicidad de antígenos con un grado de pureza elevado, la reducción de la cantidad de antígenos y del número de reinmunizaciones requeridas para proveer de una inmunidad protectora, el aumento de la eficacia de las vacunas en recién nacidos, ancianos y las personas inmunocomprometidas y permitir la aplicación de vacunas al nivel de las mucosas dirigidas a incrementar la respuesta inmune.

Un adyuvante ideal debe tener una estructura y composición definida, ser estable e inerte con el antígeno, biodegradable, capaz de inducir respuesta aún cuando los antígenos empleadas sean débiles, funcionar a bajas dosis, requerir pocas inoculaciones, ser efectivo en niños y lactantes pequeños, no ser inmunogénicos por sí mismos y permitir manipular la respuesta inmune celular y humoral. En la actualidad no se constan con ningún adyuvante que posea estas características.

La selección de estos se debe realizar según: el tipo de respuesta deseada o que se quiera evitar, la especie vacunada, la vía de administración y los efectos colaterales inducidos por el adyuvante.

Pueden clasificarse según la fuente de origen, propiedades físico-químicas y mecanismo de acción. Con relación a su mecanismo de acción se han agrupado en 3 clases distintas:

1. Inmunoestimulantes o que funcionan por incremento de la respuesta inmune específica contra el antígeno.
2. De acción de depósito- liberación lenta in situ.
3. Transporte (tipo vehículo)/ presentación de antígenos a células inmunocompetentes.

Además, se han subdividido, en adyuvantes mucosales y sistémicos, por las diferencias fisiológicas que existen para ambas vías de inoculación; la toma y procesamiento del antígeno, que origina diferencias en los procesos de adyuvación, ha determinado otras subdivisiones.

Aún cuando se ha avanzado en la comprensión de la naturaleza y mecanismo de acción de los adyuvantes, existen limitaciones con respecto a su uso. Las limitaciones más frecuentes son el grado de toxicidad, pirogenicidad, degradación in vivo y rápida excreción. Han existido restricciones de tamaño y en la carga de hidrofobicidad al incorporar proteínas y péptidos. La ineficiencia de los derivados de aluminio para generar células T citotóxicas y proveer de buena respuesta inmune contra antígenos polisacarídicos u otros antígenos T independientes, constituyen dificultades adicionales para su aplicación.

En la actualidad existen una nueva conceptualización de los términos adyuvantes o potenciadores de la respuesta vacunal, debido a que se incluyen modificaciones moleculares y celulares, las cuales convierten elementos poco inmunogénicos en inmunogénicos. Estas modificaciones podrían ser, por ejemplo, cambios en el tamaño molecular de una proteína, inversión de su carga, el uso de células bacterianas modificadas con vectores vivos para potenciar la respuesta ante un antígeno, así como la inoculación de ADN. Son estas las nuevas técnicas incorporadas a la vaccinología de las cuales se esperan grandes resultados.

Vacunas

El diseño de formulaciones vacunales persigue el alcance de una vacuna ideal. ¿Cuáles serían las características de una vacuna ideal? Esta debe contener un antígeno puro y bien definido, debe inducir inmunidad satisfactoria a cualquier edad, generar una protección eficaz y de larga duración. La administración debe ser no dolorosa y sencilla (por ejemplo por v.o.). Los efectos indeseables han de ser mínimos o inexistentes (a corto y a largo plazo); su fabricación debe ser fácil y su eficacia se ha de mantener en condiciones de utilización variables. Además debe ser asequible y de bajo costo, no solo para los países desarrollados sino también para aquellos en vías de desarrollo.

Las vacunas pueden clasificarse de diversas formas según su vía de aplicación, su origen viral o bacteriano, por si contienen o no gérmenes vivos, por su composición y tecnología, y de acuerdo con el fin que poseen en la terapéutica (estas dos últimas se muestran en el cuadro 34.1). Muchas de estas clasificaciones no son excluyentes entre sí.

Las vertientes fundamentales de la inmunización activa se basan en la administración de agentes infecciosos vivos (atenuados), en la creación de un producto vacunal inactivado o detoxificados, o de una nueva clase de vacunas, las genéticas (ADN). Cada tipo de formulación posee ventajas e inconvenientes, que determinan la selección de las más aceptables en función del uso previsto y de la población afectada. Las características de cada una de ellas se reflejan en la tabla 34.6.

Cuadro 34.1. Clasificación de las vacunas

Basada en su composición y la tecnología

Vacunas convencionales
Vacunas de subunidades: toxoide tetánico y diftérico, *Haemophilus influenzae* tipo b (primera generación) y hepatitis B (primera generación)
Vacunas de gérmenes inactivados: componentes pertussis celular de la vacuna DPT, vacuna antipolio (variante de Salk) y vacuna antileptospirósica
Vacunas vivas atenuadas: bacilo Calmette y Guerrin (BCG), vacuna antipolio (variante Savin) y vacuna antisarampionosa

Vacunas de nueva generación
Vacunas de estructura molecular definida: vacunas recombinante de subunidades, vacunas sintéticas, vacunas conjugadas, vacunas antiidiotípicas, vacunas de ácidos nucleicos y toxoides genéticos
Vacunas atenuadas genéticamente
Vacunas de nuevas formas de presentación: vacunas sobre vectores vivos atenuados, vacunas de liberación controlada, vacunas de presentación mucosal, vacunas proteoliposómicas y vacunas combinadas

Basada en su aplicación
Las vacunas ya sean de nueva generación y convencionales se clasifican en profilácticas y terapéuticas

Profilácticas. Antiinfecciosas y anticonceptivas
Terapéuticas. Antiinfecciosas, anticancerígenas, antialérgicas y contra las enfermedades autoinmunes

Vacunas convencionales. Son aquellas incluidas en los programas de inmunización vigentes en los diferentes países. La mayoría fueron obtenidas cuando existía un desarrollo incipiente de especialidades como: Microbiología, Bioquímica, Biotecnología e Inmunología. Estos preparados vacunales han permitido desde la década de los 60, controlar y prevenir diversas enfermedades infecciosas. Este tipo de vacunas se agrupan en vacunas de gérmenes inactivados, vacunas vivas atenuadas y vacunas de subunidades.

Vacunas de gérmenes inactivadas. Las vacunas con microorganismos inactivados o destruidos están constituidas por agentes infecciosos inactivados, exotoxinas o endotoxinas detoxificadas unidas algún componente o componentes del microorganismo, que causan alguna enfermedad. Dichas vacunas son también denominadas no replicativas, ya que son incapaces de replicarse en el individuo, inducen inmunidad humoral circulante pero no protegen o lo hacen de forma muy débil las cavidades, lo que se asocia con la aparición de portadores en los vacunados. Se pueden aplicar a inmunocomprometidos, requieren varias dosis, necesitan adyuvantes y son de aplicación parenteral. Dentro de esta categoría se incluyen vacunas bacterianas como el componente de pertussis de la DPT y virales como la antipolio (variante de Salk).

Tabla 34.6. Ventajas y desventajas de las tres variantes de vacunas existentes

Tipo de vacunas	Característica	Ventajas	Desventajas
Vacunas inactivadas (muerta)	Incapacidad de replicarse en el huésped	No se multiplica, ni provoca patología, menos capacidad de producir reacción, no transmisible y fácil de producir	Producción de poca inmunidad celular (aunque se estimula la humoral) necesidad de varias dosis y de recuerdos para una protección completa
Vacunas vivas (atenuadas)	Se replica en el huésped con virulencia atenuada	Inmunidad celular y humoral, necesidad de menor número de dosis y protección más prolongada	Escasamente susceptible de recuperar su virulencia, puede ser más reatógena la infección, puede ser transmisible desde la persona vacunada y fabricación más compleja
Vacunas genéticas	Induce la síntesis de antígeno por parte de las células del huésped, provocando secundariamente la inmunidad	Inmunidad celular y humoral fabricación estandarizada buena estabilidad, predecible sobre el terreno	Fabricación difícil en casos de productos multigénicos (por ejemplo: antígenos capsulares hidrocarbonados) y riesgos tóxicos (autoinmunidad y oncogénesis)

Vacunas vivas atenuadas. Las vacunas compuestas por microorganismos no patógenos intactos (bacterias, virus y micobacterias), se obtienen a partir del tratamiento del microorganismo, lo que lo incapacita de causar enfermedad (virulencia atenuada). La gran ventaja de este tipo de vacunas, es que inducen una respuesta inmune innata y adaptativa muy parecida a la inmunidad secundaria a la infección natural, por tanto, son la forma ideal de inducir inmunidad protectora; además confieren inmunidad específica. Estas se denominan en ocasiones como vacunas replicativas, al ser capaces de multiplicarse en el huésped. Al multiplicarse aumenta el número de antígenos hasta que se inicia la respuesta inmunitaria inducida, la cual controla dicho aumento. Este tipo de anticuerpos inducen una protección durante toda la vida con pocas dosis. Su principal limitación es la seguridad, por el peligro de la atenuación incompleta o la reversión a un virus patógeno salvaje, por ello estas vacunas han de administrarse a individuos inmunocompetentes. Ejemplo de ellas, son la BCG, la antipolio (variante de Savin) y la antisarampionosa.

Vacunas de subunidades. Son excelentes vacunas, bien toleradas, creadas a partir de agentes patógenos que existen en estado natural y que pueden aislarse muy fácil y desintoxicarse si es preciso. Estas vacunas están compuestas por antígenos purificados de los microorganismos u otras toxinas inactivadas. Estos constituyentes pueden ser de naturaleza proteica o polisacaridíca. El componente seleccionado dependerá del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad en cuestión, y de los mecanismos de la respuesta inmune que inducen protección frente a la entidad infecciosa.

Dentro de las vacunas de subunidades proteicas se encuentran los llamados toxoides, que son formas inactivadas de toxinas bacterianas como la tetánica y la diftérica, estas generan una fuerte respuesta de anticuerpos antitoxina, que permite la prevención de la enfermedad.

La primera generación de vacunas contra *Haemophilus influenzae* y otras efectivas contra *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* se incluyen entre las vacunas de subunidades polisacaridícas.

Existen vacunas de subunidades compuestas por fragmentos virales como la vacuna original contra la hepatitis B derivada del plasma.

Vacunas de nueva generación. Las vacunas convencionales han solucionado innumerables problemas de salud pero poseen limitaciones que han impedido la implementación de campañas masivas efectivas en las regiones más pobres del planeta. Algunas de sus desventajas son: inactivación por anticuerpos maternos, necesidad de reinmunizaciones, administración parenteral de una gran mayoría de ellas, su inestabilidad al calor y alto costo. Estas limitaciones propias de las vacunas convencionales unido a la necesidad de obtener vacunas eficaces contra nuevas enfermedades, ha determinado el desarrollo de nuevas vacunas. Esta nueva generación de vacunas ha revolucionado la vaccinología y es el resultado del avance de diversas ciencias afines como la inmunología, la bioquímica, entre otras.

Estas vacunas se subdividen en 3 grandes grupos: vacunas de estructura molecular definida, atenuadas genéticamente y vacunas basadas en nuevas formas de presentación del antígeno. Se desarrollará el primer grupo al ser objetivo las 2 subsiguientes agrupaciones de especialistas en esta materia.

Vacunas de estructura molecular definida. Estas son vacunas constituidas por componentes de estructura molecular definida como proteínas recombinantes, péptidos o polisacaridos de origen sintético, diferentes tipos de conjugados, anticuerpos antiidiotipos, entre otros.

Vacunas recombinantes de subunidades y sintéticas. Una meta corriente en la investigación y búsqueda de nuevas vacunas, es la identificación de los antígenos más inmunogénicos o epítopos de antígenos microbianos, para sintetizarlos en los laboratorios, y emplear los antígenos sintéticos o recombinantes como vacunas.

Las vacunas de antígenos sintéticos, se basan en la síntesis de péptidos con capacidad inmunizante o inductora de respuesta de células T citotóxicas, a partir de secuencias conocidas de agentes antimicrobianos. Este tipo de vacunas se encuentran en vías de desarrollo para la prevención y tratamiento de infecciones provocadas por virus como el de la hepatitis B y C, papilomavirus y VIH. También se aplica en la obtención de vacunas contra el paludismo.

En el caso de las recombinantes de subunidades, cuyo método de obtención es el clonaje del gen del antígeno de interés y la expresión de este en un hospedero adecuado (levaduras). De esta forma se obtiene una elevada producción del antígeno y una vacuna extremadamente pura, de gran inmunogenicidad, eficacia segura y económica. Un ejemplo de ella, es la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B, que ha reemplazado a la derivada del plasma.

Vacunas conjugadas. Los polisacáridos por sí solos, no son inductores eficientes de las células B de memoria, además de no estimular la respuesta mediada por células T. Para ello se acoplan a portadores que suministran los determinantes necesarios para el reconocimiento por células auxiliadores. Este es el caso de la nueva generación de vacunas contra el de *Haemophilus influenzae* tipo b, basada en la conjugación de polisacáridos con proteínas, lo que convierte un antígeno T independiente en T dependiente. Esta conversión hace a la vacuna más inmunogénica en los niños menores de 2 años, grupo de riesgo para las enfermedades por las bacterias encapsuladas, y lo que es más importante prepara al sistema inmune para una respuesta de memoria, protegiendo al huésped tiempo después de que desciendan la tasa inicial de anticuerpos séricos. Su introducción constituyó un gran paso de avance en las vacunas pediátricas. En los diferentes países en los cuales se ha empleado de forma rutinaria, como Cuba, las vacunas conjugadas antiHib han reducido de forma considerable la amenaza de infecciones invasivas por el *Haemophilus influenzae*. Esta estrategia se aplica con éxito para producir vacunas conjugadas más eficaces contra el *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

Vacunas antiidiotípicas. Esta es otra posibilidad, la cual consiste en crear anticuerpos que posean una configuración capaz de reconocer un antígeno único, es decir, que presente un determinante idiotípico particular. Este tipo de vacuna es útil, debido a que permite producir vacunas eficaces dirigidas contra determinantes no inmunogénicos de la virulencia, como ciertos hidratos de carbono presentes en la superficie de los agentes patógenos. Si un anticuerpo de este tipo (con un idiotipo que reconoce al antígeno de interés) puede producirse y administrarse como vacuna, el vacunado desarrollará anticuerpos antiidiotipos que simularán la configuración molecular del agente patógeno original. Los anticuerpos obtenidos de esta forma pueden ser purificados y utilizados como sustancias inmunogénicas y el organismo los identificará como el hidrato de carbono del antígeno original. Debido a su naturaleza proteica dichos anticuerpos son suficientemente inmunógenos para crear anticuerpos antiantiidiotipos, los cuales se comportarán como anticuerpos antipatógenos. Esta metodología aún se encuentra en estudio, aunque existen resultados satisfactorios en modelos experimentales de esquistosomiasis, y se espera su aplicación al estudio del tratamiento del cáncer.

Vacunas genéticas (ADN). Uno de los avances más interesantes en el campo de la vaccinología es la incorporación de la genética y las vacunas ADN. Este nuevo método se ha desarrollado a partir de la observación de que la inoculación de un plásmido con ADN codificador de antígenos proteicos, origina una respuesta inmune mediada por células y anticuerpos de larga duración. Estas vacunas poseen diversas ventajas, entre ellas, el inducir respuestas celulares intensas y estimular la inmunidad humoral, requeridas para lograr una protección eficaz contra enfermedades parasitarias y víricas. Estas son de fácil fabricación y estables en la práctica. La facilidad de las vacunas ADN de expresar muy diversos antígenos, la posibilidad de ser almacenadas y guardadas sin refrigeración para su uso, además de su habilidad para co-expresar otras proteínas reforzadoras de la respuesta inmune (como citocinas y co-estimuladores) hacen que esta técnica sea muy prometedora. Entre las diferentes estrategias para crear vacunas genéticas se incluyen la inyección de ADN desnudo, el uso de plantas transgénicas, y la administración de vacunas por vía percutanéa, entre otras vías de administración (oral y nasal).

Toxoides genéticos. Son obtenidos por ingenieria genética y consisten en la obtención de una toxina inactivada o toxoide, apartir de la mutación de las toxinas originales. La primera vacuna recombinante antibacteriana obtenida contra los B. Pertussis constituye el mejor ejemplo.

Reacciones adversas tras la vacunación. Las vacunas modernas constan de gran eficacia y seguridad, pero no están exentas de causar reacciones adversas en el ser humano, cuya gravedad puede oscilar desde reacciones leves hasta aquellas capaces de generar secuelas e incluso la muerte. El Centro de monitoreo de reacciones adversas en Uppsala reporta entre las primeras 5 causas generadoras de RAM a 3 productos vacunales como la DPT, OPV y la efectiva contra la hepatitis B.

Todo programa de inmunización tiene como meta primera alcanzar el más alto grado de protección contra las enfermedades prevenibles con la más baja tasa de reacciones adversas. La OMS incluye la vigilancia de las RAM como parte integrante de los programas de vacunación, para lograr una mayor calidad y aceptabilidad de estos servicios.

En Cuba se cuenta con un programa nacional de inmunización (PNI), el cual se muestra en la tabla 34.7, de gran impacto, pero se adolecía hasta el año 1998 de un sistema de vigilancia común para todas las vacunas. A pesar de que en la década de 90 se comienza a monitorear las RAM en el país (incluidas las vacunas), es solo en 1996 cuando se elabora un protocolo de vigilancia de eventos adversos asociados a las vacunas. En el año 1999, se crea la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia (UNCF), que junto con el Instituto Finlay y el Instituto Pedro Kourí (IPK), implementan el programa del sistema de vigilancia de eventos adversos a las vacunas. Este sistema ha permitido demostrar la inocuidad de muchos productos cubanos después de su licenciamiento, además de contribuir a los datos ya existentes a nivel internacional sobre reacciones adversas a las vacunas.

Tomando en consideración el concepto de reacción adversa a medicamentos, se ha definido como evento adverso a las vacunas "todo accidente médico que ocurre tras la vacunación que puede o no estar relacionado con la aplicación de la vacuna, además de otros eventos inusuales que ocurren hasta 4 semanas después de la inmunización". Estos se clasifican según la frecuencia de aparición en comunes y raros. Entre los comunes se encuentran las reacciones locales en el sitio de inyección (dolor, inflamación y enrojecimiento), la fiebre y los síntomas sistémicos (malestar general e irritabilidad); por lo general estos eventos son leves en cuanto a severidad. La encefalopatía, los episodios de hiporrespuesta-hipotonía y la anafilaxia son algunas de las reacciones raras invocadas a la vacunación, estas son generalmente de carácter moderado a severo. Es posibles clasificarlos además con relación a la extensión (locales y sistémicos), según la severidad (hospitalización, discapacidad y muerte) y atendiendo a la causalidad y si son prevenibles o no. Una reciente clasificación de las vacunas es la que se muestra en el cuadro 34.2.

Tabla 34.7. Programa ampliado de inmunización vigente en Cuba

Tipo de vacuna	Número de dosis				Cantidad de dosis mL	Vías de administración	Región anatómica de aplicación
	Primera	Segunda	Tercera	Reactivación			
BCG	Alta de maternidad	-	-	-	0,05	Intradérmica	Deltoides
HBV*	Entre 12 y 24 h de nacido	1 mes	2 meses	12 meses	0,5	Intramuscular	1/3 Cara anterolateral del muslo
HBV**	Entre 12 y 24 h de nacido	1 mes	6 meses	-	0,5	Intramuscular	1/3 Cara anterolateral del muslo
DPT+HBV+Hib	2 meses	4 meses	6 meses	15 meses	0,5	Intramuscular	1/3 Cara anterolateral del muslo
Hib	-	-	-	18 meses	0,5	Intramuscular	1/3 Cara anterolateral del muslo
DPT	-	-	-	18 meses	0,5	Intramuscular	1/3 Cara anterolateral del muslo
AM-BC***	3 meses	5 meses	-	-	0,5	Intramuscular	1/3 Cara anterolateral del muslo
PRS	12 meses	-	-	-	0,5	Subcutánea	Deltoides
DT (1er. grado)	-	-	-	5-6 años	0,5	Intramuscular	Deltoides
AT (5to. grado)	9-10 años	9-10 años			0,5	Subcutánea	Deltoides
AT (8vo. grado)	-	-	-	12-13 años	1 mL	Subcutánea	Deltoides
TT (9no. grado)	-	-	-	13-14 años	0,5	Intramuscular	Deltoides
AT (11no. grado)	-	-	-	15-16 años	1	Subcutánea	Deltoides
TT (15-59 años)	-	-	-	25, 35, 45 y 55 años	0,5	Intramuscular	Deltoides
TT (60 años y más)	-	-	-	60, 65 y 70 años	0,5	Intramuscular	Deltoides

Vacuna antipolio (OPV) por campañas

* Hijos de madres positivas al HbsAG. ** Hijos de madres negativas al HbsAG. *** VA-MENGOC-BC/vacuna antimenigocócica.

Cuadro 34.2. Clasificación de los eventos adversos siguientes a la inmunización (EAIs)

Reacción a la vacuna	Evento causado o precipitado por la vacuna por sus propiedades inherentes
Error de programa	Evento causado por errores en la preparación, manejo y administración de la vacuna
Coincidental	Evento que se produce tras la vacunación pero no es causado por la vacuna
Reacción a la inyección	Evento relacionado a la ansiedad o el dolor de la inyección en sí
Desconocido	Evento de causa no determinada

Reacciones a la vacuna. Este evento también conocido como evento inducido por la vacuna, se produce debido a las características intrínsecas de la vacuna y a la respuesta individual a ella; estos no ocurrirían sin la inmunización. La mayoría de ellas son comunes, leves, autolimitadas y no producen consecuencias a largo plazo. Aparecen durante el primer o segundo día de la inmunización, y son de corta duración. Dentro de estas se describen las reacciones locales en el sitio de inyección, que poseen una prevalencia de 10 %, a excepción de la DPT o el toxoide tetánico cuyas reacciones locales pueden afectar a 50 % de los vacunados. Por su parte, la BCG produce una reacción local específica con una frecuencia de 90 a 95 %, que se caracteriza por la formación de una pápula 2 o 3 semanas tras la inmunización, que más tarde se ulcera, cicatriza después de varios meses y deja una huella permanente. Se incluyen dentro de las reacciones menores a las vacunas síntomas como: fiebre >38 ºC, anorexia, cefalea, diarrea, palidez y malestar general. El manejo de estas requiere la información a los padres de la posibilidad de que ocurran este tipo de reacciones, la administración de un analgésico-antipirético como el paracetamol, la administración de líquidos suplementarios en niños febriles y la aplicación de compresas frías en el sitio de inyección. En otros casos las reacciones son de baja frecuencia de aparición y de mayor seriedad (convulsiones, trombocitopenia, llanto inconsolable y persistente) que por lo general no generan problemas a largo plazo. En la tabla 34.8 se reflejan los principales eventos adversos relacionados a la inmunización para cada una de las vacunas.

Las vacunas generadoras del mayor número de eventos adversos en Cuba son la DPT, la antimeningocóccica y el toxoide tetánico según lo notificado a las unidades correspondientes.

Errores de programa. Este tipo de evento es el resultado de errores y accidentes en la preparación, manejo y administración de las vacunas, algunas de los cuales se muestran en la tabla 34.9.

Son prevenibles, y afectan los beneficios buscados tras la inmunización; su detección y corrección es de gran importancia para todo PNI. Generalmente los errores de programa conllevan a una cadena de eventos asociados a la vacunación, y esta cadena se debe a un proveedor particular, a una institución de salud, o a uno o varios bulbos contaminados o inadecuadamente preparados.

Uno de los errores de programa más comunes es la infección como resultado de una inyección no estéril. Esta puede manifestarse como una supuración local, formación de absceso en el sitio de inyección o afectar a todo el organismo como una infección sistémica, *shock* tóxico e incluso puede derivar a la transmisión de virus.

Eventos coincidentales. Son los que ocurren y coinciden con la vacunación y son falsamente atribuidos a esta. Es decir, al suceder el evento tras la inmunización y estar asociados temporalmente, se considera falso causado por la vacuna.

Habitualmente las inmunizaciones se administran en la primera infancia, etapa donde es común la existencia de condiciones subyacentes no diagnosticadas (trastornos congénitos y enfermedades neurológicas); las infecciones y sus posibles complicaciones, son otras de las afecciones que afectan al lactante o al niño en sus primero años de vida y que pueden ser también adjudicadas a la vacunación.

Estos eventos son prevenibles y pueden ser estimados según el tamaño poblacional, la incidencia de la enfermedad o la muerte en la comunidad. Incluso es posible establecer diferencias estadísticas entre los eventos observados y los esperados, lo que permite asegurar que no existe una relación causal entre el evento y la inmunización.

De forma general los eventos coincidentales están claramente no-relacionados y no ameritan investigación alguna pero en ocasiones debido a la cercanía temporal y la exposición de un niño previamente sano, determinan la investigación para evitar el temor en la comunidad y mantener la credibilidad en el producto vacunal.

Reacciones a la inyección. En muchas ocasiones los individuos y los grupos pueden reaccionar de forma anticipada a la administración de una inyección de cualquier tipo. Estas no están relacionadas con el contenido de las vacunas. Los desmayos, que se presentan sobretodo en niños menores de 5 años, la ansiedad, la hiperventilación, los vómitos son ejemplos de este tipo de evento.

Tabla 34.8. Reacciones adversas a las inmunizaciones, contraindicaciones y precauciones

Vacunas	Reacciones adversas	Contraindicaciones y precauciones
BCG	Locales: dolor, eritema, pápula, ulceración **, linfadenitis supurativa y queloides Generales: diseminación de la infección y osteítis por BCG	Contraindicaciones: embarazo, inmunodeficiencia conocida (tumores sólidos o hematológicos, síndromes de inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunosupresor por largo plazo e infección por VIH asintomático o sintomático
Hepatitis B	Locales: eritema, edema, dolor, rubor, calor, absceso e inflamación Generales: fiebre, malestar general, diarrea, vómito, llanto persistente, cefalea e irritabilidad	Contraindicaciones: alergia severa a la levadura del pan Precauciones: lactantes menores de 2 000 g***
DPT	Locales: celulitis, eritema, dolor, inflamación, edema, rubor, calor, tumor, nódulos subcutáneos y necrosis en el sitio de inyección Generales: irritabilidad, llanto persistente, letargo, convulsiones, somnolencia, paro respiratorio, *shock*, encefalopatía, hipotonía e hiporrespuesta, fiebre, astenia, malestar general, temblor, artralgia, impotencia funcional, tos, disnea, cianosis, vómitos, anorexia, anafilaxia y hematuria	Contraindicaciones: encefalopatía frente a la DPT (coma, disminución del nivel de conciencia, convulsiones prolongadas dentro de los 7 primeros días de la administración o a dosis previas), enfermedad neurológica progresiva (espasmos infantiles, epilepsia no controlada y encefalopatía progresiva) Precauciones: fiebre ≥ 40,5 ºC durante las primeras 48 h tras dosis previa de DPT, colapso o shock primeras 48 h tras dosis previa de DPT, convulsiones durante los 3 primeros días de dosis previa de DPT y llanto persistente de > 3 h en las 48 h tras una dosis previa
Hib	Locales: eritema, edema, celulitis, dolor, rubor, calor y absceso estéril Generales: fiebre, eritema, astenia, llanto persistente, CAAB, vómitos, sequedad bucal y pérdida de conciencia	Contraindicaciones: edad < 6 meses
VA-MENGOC -BC	Locales: induración, edema, eritema, rubor, dolor, celulitis y linfadenitis Generales: fiebre, vómito, irritabilidad, cefalea, abombamiento de la fontanela, llanto persistente, lipotimia, impotencia funcional, sudación y escalofríos	Ninguna identificada de forma específica
PRS	Locales: inflamación local, rubor, dolor, edema y eritema Generales: fiebre, cianosis, palidez, irritabilidad, somnolencia, lipotimia, convulsiones, encefalopatía, prurito, conjuntivitis, anafilaxia, náuseas, vómitos, hematuria, disnea y artralgia	Contraindicaciones: embarazo, reacción anafiláctica a la neomicina, inmunodeficiencia conocida (tumores sólidos o hematológicos, síndromes de inmunodeficiencia congénita y tratamiento inmunosupresor por largo plazo) e infección sintomática severa por VIH Precauciones: administración reciente de inmunoglobulinas o productos de la sangre que contengan anticuerpos (< 11meses), historia de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica, alergia severa a la gelatina o productos que la contengan
DT	Locales: inflamación, celulitis y escozor Generales: malestar general, impotencia funcional, fiebre, adenopatías, cefalea, vértigo, mareo y lipotimia	Precauciones: síndrome de Guillain-Barré < 6 semanas después de dosis previa de vacunas que contienen toxoide tetánico

Tabla 34.8. Reacciones adversas a las inmunizaciones, contraindicaciones y precauciones

Vacunas	Reacciones adversas	Contraindicaciones y precauciones
TT	Locales: dolor, inflamación, rubor, eritema, escozor. Generales: fiebre, polipnea, malestar general,impotencia funcional, adenopatías, cefalea, vértigo, mareo y lipotimia.	Precauciones: síndrome de Guillain-Barré < 6 semanas después de dosis previa de vacunas que contienen toxoide tetánico
AT	Locales: edema, rubor, dolor Generales: fiebre, temblor, escalofríos, palidez, mialgia, artralgia, debilidad muscular, malestar general, impotencia funciona acroparestesias, náuseas, vómitos, epigastralgia, lipotimia y cefalea	Ninguna identificada de forma específica
OPV	Polio paralítica en receptores inmunodeficientes Polio paralítica en receptores no inmunodeficientes	Contraindicaciones: infección por VIH o contacto en el hogar con personas infectadas con VIH, inmunodeficiencia conocida (tumores sólidos o hematológicos, síndromes de inmunodeficiencia congénita y tratamiento inmunosupresor por largo plazo), contacto en el hogar con persona que padece inmunodeficiencia Precauciones: contactos no vacunados contra la polio

Fuente: Unidad coordinadora de farmacovigilancia en Cuba.
DPT: triple bacteriana (difteria, tos ferina y tétanos).
Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b.
VA-MENGOC-BC: vacuna antimenigocócica.
PRS: triple viral (parotiditis, rubéola y sarampión).
DT: duplex bacteriana.
TT: toxoide tétanico.
AT: antitífica.
OPV: vacuna oral de la poliomielitis.

* Todas las vacunas tienen como contraindicación una reacción anafiláctica a exposición previa de dicha vacuna o anafilaxia a uno de los constituyentes de las vacunas, y como precaución la presencia de enfermedades moderadas o graves, con o sin fiebre.
** Evidencia el éxito de la vacunación.
*** La edad apropiada para vacunar a un prematuro se corresponde con la edad cronológica (misma dosis e igual indicación). Si madre AgsHB negativo y lactante < 2 g se administra la primera dosis al mes de edad cronológica, pero si madre AgsHB positivo administrar la vacuna contra la hepatitis B y la inmunoglobulina dentro de las primeras 72 h del nacimiento, sin tener en cuenta peso ni edad.

Tabla 34.9. Errores de programa que determinan eventos adversos

Errores de programa	Evento adverso
Inyección no estéril Reuso de una aguja o jeringuilla Inapropiada esterilización de aguja o jeringuilla Vacuna o diluente contaminado Reuso en siguiente sesión de vacuna reconstituida	Infección ⇒ Supuración local en sitio de inyección, absceso, celulitis, transmisión de virus
Incorrecta preparación de la vacuna Vacuna reconstituida con diluente incorrecto Vacuna o diluente sustituido por fármaco	⇒ Reacción local o absceso por agitación inadecuada ⇒ Efecto del fármaco (relajante muscular)
Inmunización realizada en lugar errado Administración subcutánea en lugar de intradérmica de la BCG Administración superficial de toxoides (DPT, DT y TT)	⇒ Abscesos o reacción local en sitio de inyección
Incorrecta transportación/almacenamiento Contraindicación ignorada	⇒ Reacciones locales incrementadas por vacuna congelada ⇒ Reacción adversa severa evitable

Lo aconsejable en estos casos es minimizar el estrés generado por la inyección mediante la disminución del tiempo en las salas de espera, disponer de salas privadas y de temperatura confortable para la administración de la vacuna, evitar la preparación ante los ojos del receptor, entre otras medidas. Este tipo de evento no está evidentemente relacionado a la vacuna pero sí a la inyección.

Diferencias entre los sistemas de vigilancia de los EASIs y las reacciones adversas a medicamentos

Las vacunas son los únicos productos de naturaleza biológica que se administran a una comunidad o grandes segmentos de poblaciones cuyo estado de salud es satisfactorio, con el objetivo de prevenir una enfermedad o la muerte a causa de ella, por ello deben constar con una relación beneficio/riesgo favorable. Por su parte, los fármacos se administran a individuos enfermos con el objetivo de controlar y tratar la enfermedad en cuestión. Además, la aplicación de las vacunas, a diferencia de los medicamentos, se percibe como un beneficio para la comunidad y no solo para el individuo. Esto determina que se considere más aceptable un riesgo elevado asociado a la administración de un fármaco comparado a la aplicación de una inmunización.

Estas diferencias no excluyen necesariamente el sistema de vigilancia de vacunas de los sistemas de vigilancia de RAM, pero este debe ser sensible a la especificidad de las vacunas. Dentro del sistema de vigilancia debe establecerse una vía diferente de reporte y de respuesta para los EASIs. Incluso la investigación y la evaluación de la causalidad, no debe ser realizada de la misma forma para los fármacos que para las vacunas. Requiere además de un tipo especial de experto y un conocimiento exhaustivo de los programas de inmunización. En este tipo de sistema es de prioridad prevenir, identificar y corregir los eventos considerados errores programáticos.

Es necesario señalar que la respuesta y la comunicación de un evento adverso relacionado a las vacunas es de mayor importancia, y constituye un desafío superior debido a sus implicaciones al reportarse en una cohorte de la población más que en individuos aislados.

La decisión de utilizar una vacuna implica la valoración del riesgo de la enfermedad en sí, del beneficio de la vacunación y del riesgo asociado a esta. Estos factores no son invariables en el tiempo por lo que requieren una evaluación continua de las vacunas. Las nuevas técnicas de vacunación (inmunización de mucosas por medio de ingesta de plantas comestibles o inmunización transcutánea); persiguen como objetivo reducir los riesgos asociados a esta, pero mientras se logra su implementación se han de vigilar las vacunas que son parte de los programas obligatorios de inmunización. Esto en Cuba es posible por la capacidad científica del Médico y la Enfermera de la Familia, encargados de la vigilancia pasiva-activa de toda persona vacunada en su territorio

Consideraciones prácticas en la aplicación de las vacunas

Existen varias consideraciones que constituyen en muchas ocasiones preguntas que surgen en la práctica con relación a la aplicación de las inmunizaciones, el tiempo entre una inmunización y otra, intervalos entre dosis de una misma vacuna, posibles interacciones con otros productos, contraindicaciones y precauciones a tener en cuenta en el momento de la administración, la inmunización en poblaciones especiales, entre otras.

Tiempos e intervalos en la vacunación. La administración simultánea o no, de diferentes vacunas y el intervalo entre dosis subsecuentes de una misma vacuna, son 2 de las situaciones más comunes en la práctica y relacionadas con el uso adecuado de las vacunas.

No existe contraindicación alguna para la administración simultánea de cualquier vacuna. La aplicación de la mayor parte de las vacunas vivas e inactivadas, que forman parte de los programas de inmunización, al unísono no conlleva a una disminución del título de anticuerpos ni a un incremento en la presentación de eventos adversos. Además la posibilidad de administrar las inmunizaciones de forma simultánea y en la misma visita cuando sea posible, garantiza que un mayor número de pacientes pediátricos expuestos a un PNI estén totalmente inmunizados a la edad apropiada.

Una regla inviolable es la no mezcla de vacunas individuales en la misma jeringuilla a menos que esté licenciada su mezcla por las autoridades competentes.

En algunas ocasiones, vacunas que pueden ser administradas de forma simultánea no lo son, en este caso las inmunizaciones vivas parenterales deben ser separadas al menos 4 semanas, con el objetivo de reducir o eliminar la interferencia de la vacuna dada primero sobre la que se administra a continuación. Si se administrará la segunda inmunización en un período menor de 4 semanas, deberá ser repetida en un intervalo de 4 o más semanas o confirmar su efectividad por medio de pruebas serológicas. Las vacunas vivas orales (OPV) no se interfieren unas a otras, por lo que si no se administran de forma simultánea la administración posterior puede ser en cualquier momento antes o después de cada una. La combinación de 2 vacunas inactivadas o de una inactivada y una viva, puede ser administrada sin valorar el tiempo entre unas y otras.

Con relación al intervalo entre dosis subsecuentes de una misma vacuna existen 2 reglas básicas, el incremento del intervalo entre dosis de vacunas de múltiples dosis, no disminuye la efectividad de la vacuna pero la disminución del intervalo puede conducir a una disminución de la respuesta y de la protección aportada por la inmunización, además de aumentar los riesgos de efectos adversos.

La mayoría de las vacunas administradas durante la infancia requieren la aplicación de dos o más dosis de una vacuna para estimular una respuesta adecuada y persistente de anticuerpos. Se ha demostrado que la mayor eficacia y protección se obtiene mediante la administración de las inmunizaciones en las edades recomendadas y en los intervalos establecidos entre dosis de un mismo antígeno, según los programas de inmunización.

Las vacunas no deben ser administradas a intervalos menores que los recomendados ni en fecha más temprana que la edad mínima aconsejada, pero en ciertas circunstancias el infante o niño se encuentra atrasado en el programa de inmunización y requiere ser puesto al día de forma rápida. En estos casos una aceleración del programa es posible utilizando los criterios de edad mínima o intervalos mínimos, a pesar de ello, no es aconsejable el uso de programas acelerados de manera rutinaria.

En la práctica clínica sucede que se aplican las vacunas en períodos más cortos que el intervalo recomendado y a edades inferiores que la mínima establecida, esto puede determinar la obtención de respuestas subóptimas, sin embargo, es improbable que administrar un limitado número de días antes del intervalo o de la edad establecida produzca un efecto negativo de esa dosis. Eso ha permitido establecer, que las dosis de vacunas administradas hasta 4 días antes del intervalo mínimo o de la edad mínima, pueden ser consideradas como válidas, la aplicación 5 o más días antes invalida dicha dosis y determina la necesidad de repetirla a la edad mínima recomendada y 4 semanas después de la dosis invalidada.

Otro problema con frecuencia encontrado es la administración en períodos mayores que lo recomendado. Aun cuando no se han estudiado la posibilidad de permutar los esquemas de determinadas vacunas, los datos disponibles reflejan que no se altera la seroconversión o el título de anticuerpos al aplicar las inmunizaciones a intervalos mayores que lo aconsejado, siempre y cuando se complete el esquema. Por ello, no se requiere el reinicio de la serie de dosis ni añadir nuevas dosis cuando el intervalo entre dosis es superior.

Número de dosis. Las vacunas vivas atenuadas producen una respuesta de larga duración con una dosis simple, la mayoría de las vacunas inactivadas requieren múltiples dosis y de reactivación para mantener la inmunidad.

Las vacunas vivas, habitualmente la primera dosis provee de protección. Una dosis adicional asegura la seroconversión. La inmunidad siguiente a la administración de vacunas vivas es de larga duración y la reactivación no es necesaria.

Las vacunas inactivadas, la primera dosis usualmente no provee de protección, y la respuesta protectora no se alcanza hasta 2 o 3 dosis después. Es además una característica de este tipo de vacuna que el título de anticuerpos se reduce con el paso de los años, ejemplo de ello son las inmunizaciones contra el tétano y la difteria, que ameritan una reactivación periódica para lograr que el titulo de anticuerpos regrese a los valores protectores. No todas las vacunas inactivadas necesitan una reactivación a lo largo de la vida, como la vacuna contra el *Haemophilus influenzae*, que no lo requiere pues la enfermedad es muy rara en niños mayores de 5 años. Otro ejemplo, es la vacuna contra la hepatitis B que no requiere reactivación debido a la memoria inmunológica que genera y el largo período de incubación.

Interacciones con productos que contienen anticuerpos. La presencia de anticuerpos circulantes a antígenos vacunales puede reducir o eliminar completamente la respuesta inmune; esto depende de la cantidad de anticuerpo y el tipo de vacuna administrada.

La sangre completa, plasma, glóbulos rojos y otros productos de la sangre que contienen anticuerpos (globulina hiperinmune, inmunoglobulina, etc.) pueden interferir en la respuesta inmune generada por las vacunas vivas (PRS y varicela) que necesitan de replicarse para causar una respuesta inmune. Si han de ser administradas cercanas en el tiempo, deben ser separadas el tiempo suficiente como para evitar se obstaculice la replicación viral por los anticuerpos. Si la vacuna fuera aplicada primero, se debe esperar al menos 2 semanas para la administración de los productos que contengan anticuerpos. Si el intervalo entre ambos productos fuera menor de 2 semanas, se deberá realizarse pruebas de inmunidad al receptor o repetir la dosis. Si el producto que contiene anticuerpos es administrado antes de una vacuna viva, es entonces necesario esperar hasta que los anticuerpos pasivos hayan sido degradados. El intervalo necesario depende de la concentración de anticuerpos contenidos en el producto y de la dosis administrada. Estos pueden ser muy variables, por ejemplo, la administración de anticuerpos puede requerir hasta 11 meses como intervalo de tiempo necesario para impedir que interfiera en la respuesta deseada tras la aplicación de una vacuna como la PRS.

Los productos que contienen anticuerpos interactúan menos con las vacunas inactivadas y los toxoides por lo que es posible su administración simultánea, antes o después de un receptor de anticuerpos, al no afectar el desarrollo de la respuesta inmune.

Contraindicaciones y precauciones. Por lo general son circunstancias en las que no se debe administrar las vacunas. Este también es otro de los dilemas de la implementación de los PNI, pues en ocasiones se consideran contraindicaciones situaciones que no lo son y la mayoría de las contraindicaciones y precauciones reales son de carácter transitorio y las vacunas pueden ser administradas posteriormente. Este desconocimiento determina la pérdida de oportunidades para administrar las vacunas correspondientes. Entre las condiciones consideradas erróneamente como contraindicaciones se encuentra las diarreas, las infecciones respiratorias altas menores (incluida la otitis media aguda) con o sin fiebre, fase de convalecencia de este tipo de infección, uso concurrente de antimicrobianos, reacción local leve o moderada a dosis previa de la vacuna, la prematuridad, entre otras. La decisión de administrar o no una vacuna, e incluso demorar su aplicación, por una enfermedad reciente o concurrente depende de la severidad de los síntomas y de la etiología de la enfermedad. Por ello, ante una enfermedad menor no se debe retardar la aplicación de una inmunización porque esto impide o retrasa los esfuerzos de los PNI. La otra cara del problema es la aplicación de las vacunas cuando sí existe una contraindicación real, lo que trae aparejado un incremento de los eventos adversos de seriedad.

Una contraindicación es una condición presente en el receptor que incrementa grandemente la probabilidad de una reacción adversa seria. Esta es una condición propia del receptor y no de la vacuna per se. Generalmente las vacunas no deben ser administradas cuando está presente una contraindicación.

La precaución es muy similar a la contraindicación, es también aquella condición presente en el receptor que puede incrementar la severidad de un evento adverso e incluso puede comprometer la habilidad de la vacuna de producir inmunidad. En este caso, la lesión o el daño puede ocurrir pero la probabilidad es menor que para la contraindicación. En general, las vacunas son diferidas cuando se detecta alguna precaución. Pueden presentarse situaciones en las que el beneficio de la protección frente a la enfermedad sobrepasa los riesgos de una reacción adversa. Por ejemplo, un llanto persistente o fiebre elevada frente a la administración de una DPT constituyen precauciones a tener en cuenta para aplicaciones de dosis subsecuentes, pero si se tratara de un niño con alto riesgo de exposición a B. pertussis, debe elegirse la aplicación de la vacuna y tratar el evento adverso si se presenta.

Dentro de las pocas contraindicaciones y precauciones reales que se reportan, solo 2 de estas condiciones son consideradas permanentes (alergia severa a uno de los componentes de la vacuna o siguiente a una dosis previa de la vacuna y la encefalopatía dentro de los 7 días de la inmunización contra B. pertussis). Existen 4 precauciones consideradas permanentes para dosis subsiguientes de vacunas que contengan pertussis (temperatura mayor de 40 ºC, colapso, estado similar al *shock*, llanto inconsolable y persistente por 3 o más horas dentro de las 48 h de administrada la vacuna y convulsión con o sin fiebre en los 3 días de la dosis).

Existen contraindicaciones temporales para vacunas vivas (embarazo e inmunosupresión) y como precaución transitoria para todas las vacunas se encuentra la enfermedad aguda moderada o severa y la administración reciente de un producto de la sangre que contiene anticuerpos, para la vacuna PRS (Tabla 34.10).

Tabla 34.10. Edades recomendadas y mínimas, e intervalo mínimo entre dosis de las vacunas

Tipo de vacuna	Número de dosis	Edad recomendada	Edad mínima	Intervalo mínimo
HBV	Primera dosis	Nacimiento-2 meses	Nacimiento	4 semanas
	Segunda dosis	1-4 meses	1 mes	8 semanas
	Tercera dosis	6 meses	6 meses*	-
DPT	Primera dosis	2 meses	6 semanas	4 semanas
	Segunda dosis	4 meses	10 semanas	4 semanas
	Tercera dosis	6 meses	14 semanas	6 meses
	Reactivación	15 meses	12 meses	-
DT	-	4-6 años	4 años	-
Hib	Primera dosis	2 meses	6 semanas	4 semanas
	Segunda dosis	4 meses	10 semanas	4 semanas
	Tercera dosis	6 meses	14 semanas	6 meses**
	Reactivación	12-15 meses	12 meses	-
PRS	-	15-8 meses	12 meses	-

* La tercera dosis de la vacuna contra la hepatitis B se debe administrar a un intervalo > de 8 semanas de la segunda dosis y >16 semanas de la primera dosis, además no debe ser aplicada nunca antes de los 6 meses.

** La reactivación de la DPT se debe realizar a un intervalo mayor de 6 meses de la tercera dosis; sin embargo, si se administrará después de 4 meses no es necesaria su aplicación.

La decisión de utilizar una vacuna implica la valoración del riesgo de la enfermedad en sí, del beneficio de la vacunación y del riesgo asociado a esta. Estos factores no son invariables en el tiempo por lo que requieren una evaluación continua de las vacunas.

Alergia a los componentes de las vacunas. Los componentes de las vacunas, entre ellos: los agentes protectores, las proteínas animales introducidas durante la fabricación, agentes antimicrobianos, adyuvantes u otros factores de conservación y estabilización pueden causar reacciones alérgicas. Estas pueden ser locales o sistémicas, leves o graves. La aparición de una reacción alérgica severa constituye una contraindicación para la aplicación subsiguiente de una vacuna. Este tipo de alergia severa es mediada por Ig E y ocurre en espacio de minutos u horas tras la administración de la vacuna, requiere casi siempre atención médica. Entre los ejemplos de reacciones alérgicas severas se encuentra la urticaria generalizada, el edema angioneurótico, la dificultad para respirar, la hipotensión y el *shock*.

Uno de los alergenos extraños más comunes, es la proteína del huevo en las vacunas preparadas en huevos embrionarios (vacuna efectiva contra el sarampión, la parotiditis, la gripe y la fiebre amarilla). Habitualmente las personas que consumen huevo o productos del huevo puede ser inmunizados con vacunas que contengan huevo; aquellos pacientes que posean historia de alergia o eventos anafilácticos ante la exposición al huevo no deben ser expuestos a vacunas que entre sus componente tengan al huevo. Una anamnesis rigurosa que permita identificar la alergia al huevo permitirá determinar si el paciente posee riesgo elevado de un evento alérgico severo al exponerse a vacunas como la de la fiebre amarilla o de la influenza. Una de las vacunas que anteriormente era contraindicada cuando existía el antecedente de alergia al huevo era la PRS, en la actualidad se conoce que es rara la presencia de este evento tras la administración de esta vacuna pues su crecimiento se produce en cultivo de fibroblastos de embrión de pollo. Por lo que no se requiere, previo a su administración, de pruebas de sensibilidad dérmica o de desensibilización a la proteína del huevo.

Ciertas vacunas contienen trazas de neomicina o preservos como el timerosal. Personas con alergia severa reportada a alguno de estos componentes no deben ser sujetas a su aplicación.

Con relación a la neomicina, si el paciente refiere una reacción anafiláctica en ningún caso puede aplicársele la vacuna pero lo que sucede en la mayoría de las ocasiones es el reporte de eventos como una dermatitis de contacto, manifestación de una respuesta tipo hipersensiblidad tardía que no constituye una contraindicación para este tipo de vacunas que contengan neomicina.

En la actualidad se ha recomendado la eliminación del timerosal (organomercurial) como preservo o su presencia en pequeñas cantidades, en aquellas vacunas que se administran a los niños. A pesar de que no existen evidencias del daño ocasionado por bajas trazas de timerosal o que el riesgo se considera más bien teórico, esta es una preocupación mundial pues de esta manera se preserva a los niños de la exposición al mercurio y sus consecuencias, debido a la imposibilidad de evitar el contacto con otras fuentes de mercurio como ciertos alimentos. La DT o duple, el toxoide tetánico, las vacunas contra la influenza son ejemplo de vacunas que contienen al timerosal como preservo. Existen pocas evidencias de que el timerosal induzca reacciones alérgicas, la mayoría de ellas son reacciones de hipersensibilidad tardía y localizadas, las cuales no son contraindicaciones para la administración de vacunas que lo contengan.

Inmunización en poblaciones especiales

Embarazo y lactancia. La preocupación de aplicar vacunas durante el embarazo tiene una base teórica y se refiere al riesgo de provocar una infección en el feto. No existe ninguna evidencia de que alguna vacuna viva pueda causar defectos en el feto, pero debido a la posibilidad teórica se recomienda no administrar vacunas vivas a mujeres que puedan estar embarazadas. Si el riesgo de exposición a la enfermedad fuera elevado debe entonces analizarse los beneficios y posibles riesgos de la vacunación.

Las vacunas inactivadas o toxoides pueden ser administrados durante el embarazo cuando sean indicadas pues al no replicarse, no son capaces de causar infección fetal.

Las inmunizaciones que se indican de manera rutinaria durante el 2do. o 3er. trimestre del embarazo, son el toxoide tetánico en mujeres no vacunadas o en quienes no lo han recibido en los últimos 10 años. También se recomienda debido al mayor riego de sufrir hospitalización por influenza en este período, administrar luego del primer trimestre la vacuna contra la gripe.

Durante la lactancia es posible la aplicación de cualquier tipo de vacunas (inactivadas y vivas). La lactancia no afecta la inmunización y no constituye contraindicación alguna. Los niños con lactancia materna deben ser inmunizados según los programas recomendados de rutina. A pesar de que las vacunas vivas se multiplican en la madre, la mayoría no se excreta en la leche materna.

Inmunosupresión. La inmunosupresión severa puede ser el resultado de una inmunodeficiencia congénita, infección por VIH, la presencia de una leucemia o linfoma, neoplasia o cáncer generalizado, terapéutica con agentes alquilantes, antimetabolitos o altas dosis y/o tratamiento prolongado con corticosteroides. La administración de vacunas vivas desencadena complicaciones serias en pacientes inmunocomprometidos por lo que no deben recibir este tipo de vacunas.

Los pacientes sometidos a quimioterapia no deben recibir vacunas vivas y estas deberán ser diferidas hasta 3 meses después de descontinuada la terapia. En el caso de los corticosteroides, aquellos pacientes con dosis diarias 20 mg o más de 2 mg/kg/día y tratamiento por más de 2 semanas, no deben ser expuestos a vacunas vivas. Se aconseja esperar un mes después de la descontinuación del tratamiento para proceder a su administración. No se consideran contraindicaciones la administración de corticosteroides por vía tópica o inhalatoria, la terapéutica a altas dosis por menos de 14 días y el tratamiento en días alternos.

Las vacunas inactivadas y los toxoides pueden ser administrados a pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, la respuesta generada por ellos será pobre; debido a que se requiere un sistema inmune funcional para obtener una respuesta óptima.

Infección por HIV. Es una de las causas de inmunosupresión, que ha ganado en frecuencia de aparición, al ser esta una de las pandemias de la era moderna. Para estos pacientes se aplican las mismas recomendaciones antes enunciadas para el resto de los pacientes inmunodeprimidos, pero se adicionan algunas otras consideraciones. En ellos cobra vital importancia el riesgo de sufrir infecciones oportunistas que incrementan la morbimortalidad de estos pacientes y cuyo curso siempre es de mayor severidad.

La característica de una larga evolución de la enfermedad asociada a un deterioro progresivo del sistema inmune, sin la consabida reducción del VIH, la inmunización precoz constituye una defensa importante en este tipo de pacientes. Ser portador del VIH no constituye de por si una contraindicación a la vacunación.

Las vacunas inactivadas pueden ser administradas pero la respuesta a ellas dependerá del estadio de la enfermedad; muy pocos pacientes desarrollan títulos de anticuerpos protectores de importancia. Esta respuesta es superior si el paciente ha recibido tratamiento antirretroviral, por lo que se aconseja su aplicación en pacientes con terapia antirretroviral durante al menos 4 semanas. Se ha descrito que las vacunas pueden provocar replicación viral y aumento de la carga viral, pero estas anomalías son transitorias y los valores regresan luego de 4 a 6 semanas a la normalidad. Otra consideración general es que debe evitarse la vacunación cuando el número de linfocitos CD4 sea 200/mm3 o la carga viral este elevada.

En los pacientes pediátricos y adultos infectados por VIH las infecciones por sarampión, varicela y herpes zoster conducen a cuadros graves de enfermedad y complicaciones. Por lo que se recomienda, que en aquellos casos asintómaticos y con inmunosupresión leve o moderada se administren la vacuna PRS y la efectiva contra la varicela. Sin embargo, en casos de paciente severamente inmunodeprimidos se recomiendan no administrar estas vacunas. Se sugiere además, que los contactos convivientes y susceptibles, de pacientes con VIH reciban las vacunas PRS y contra la varicela.

Otras inmunizaciones que se recomienda administrar son: la vacuna frente al tétanos y la difteria, la antihepatitis B (aun cuando la respuesta no es satisfactoria), la antihepatitis A, la antigripal, la antineumocócica polisacarídica, y la efectiva contra el *Haemophilus influenzae*.

Pacientes crónicos. Este tipo de pacientes con enfermedades asociadas tienen características propias determinadas por su mayor susceptibilidad a determinadas infecciones.

Los pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis, tienen una mayor predisposición a infecciones bacterianas que los individuos sanos. Están sujetos también a padecer sobreinfecciones por virus con tropismo hepático (virus de la hepatitis A y B). La prevención de estas enfermedades y sus complicaciones son parte del manejo terapéutico de estos pacientes. En el caso de los que presentan enfermedad respiratoria o cardíaca crónica son susceptibles a infecciones respiratorias, las que además de ser más frecuentes, son de curso más grave y se acompañan de complicaciones. El paciente insuficiente renal es también más propenso a las infecciones; la prevención de enfermedades y de causas de muerte con la aplicación de las vacunas, es una de las aristas del tratamiento de estos pacientes. Ha de valorarse que la respuesta inmune en estos pacientes es inferior, y que la diálisis genera una pérdida de anticuerpos, por lo que deben ser seguidos por pruebas serológicas sus niveles de anticuerpos y requieren habitualmente de revacunación. Las inmunizaciones requeridas por este tipo de paciente se recogen la tabla 34.11.

Tabla 34.11. Inmunizaciones en pacientes crónicos

Vacunas	Hepatopatía crónica	Enfermedad respiratoria o cardiovascular crónica	Enfermedad renal crónica	Observaciones
Hepatitis A	Sí	No	Sí*	*Combinada con hepatitis B, no en período de diálisis y con doble dosis de antígeno
Hepatitis B	Sí	Sí**	Sí	** Solo en pacientes cardiópatas con indicación de cirugía con circulación extracorpórea
Difteria-tétano	Sí	Sí	Sí	Dosis de recuerdo c/10 años
Streptoccoccus pneumoniae (polisacáridos)	Sí	Sí	Sí	2da. dosis tras 5 años, excepto en la enfermedad renal (3 años)
Gripe	Sí	Sí	Sí	

Perspectivas futuras en desarrollo de la vaccinología

La información brindada en este capítulo han puesto de manifiesto el impacto sociológico de las vacunas en la erradicación y la disminución de la morbilidad de ciertas enfermedades como la poliomielitis, la viruela y otras; además de la reducción en el costo asistencial de muchas de estas enfermedades. Como limitaciones actuales de la vaccinología se encuentran la no distribución equitativa de las vacunas a los países en vías de desarrollo, donde existe una alta prevalencia de las enfermedades infecciosas y la generación de nuevas vacunas conjugadas contra el Haemophilus influenzae y S. pneumoniae de alto costo que impide su aplicación a nivel mundial. Es también un problema actual, la existencia de infecciones como el VIH que azota de modo dramático a los países en vías de desarrollo y para lo cual no existe aún ninguna vacuna capaz de combatirla, además de la imposibilidad de obtenerla en los sitios más necesitados.

Entre las tendencias futuras se encuentra la elaboración de nuevas vacunas que permitan simplificar los calendarios, aumentar el número de componentes por vacunas y disminuir el número de dosis requeridas para lograr la inmunidad.

Cabe esperar, que en el nuevo siglo con los avances científicos relacionados a la biotecnología vacunal, los progresos en las disciplinas económicas, éticas, tecnológicas y biomédicas, se acorte el período que transcurre entre la creación de una nueva vacuna y la eliminación/erradicación de una enfermedad, mientras que la lista de vacunas eficaces, inocuas y de fácil obtención continuará en aumento.

Bibliografía

Abbas AK, Litchtman AH, Pober JS. Cellular and molecular inmunology. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2000.

Aguilar Rubido JC, Leal Angulo MJ. Adyuvantes vacunales: estado actual y nuevas tendencias Biotecnología aplicada 2000; 17 (3): 147-160,

Acosta A, Sierra González G. Vacunas. En: Genética y biomedicina molecular. México DF : Editorial Limosa; 2000,p. 321-348.

Diario RB, Lobuglio AF. Inmunomoduladores: Fármacos inmunosupresores e inmunoestimulantes. En: Goodman Gilman A, Hardman JG, Limbird LE. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 na ed. México DF: Editorial Interamericana; 1996. p.1371-1389.

Galindo Santana B. Reacciones adversas consecutivas a la inmunización. Boletín epidemiológico semanal del IPK. [en línea] 1997, diciembre 6[fecha de acceso 1 marzo de 2002]; 7 (49). Disponible en: http//www.ipk.sld.cu/bolepid/bolepid.htm

Galindo Santana B. Inmunización. Definición de términos. Boletín epidemiológico semanal del IPK. [en línea] 2001, agosto, 4 [fecha de acceso 1 marzo de 2002]; 11 (3). Disponible en: http//www.ipk.sld.cu/bolepid/bolepid.htm

Galindo Santana B. Reacciones adversas consecutivas a la inmunización. Boletín epidemiológico semanal del IPK. [en línea] 2001, agosto, 4 [fecha de acceso 1 marzo de 2002]; 11 (3). Disponible en: http// www.ipk.sld.cu/bolepid/bolepid.htm

Leclerc C, Ranco J. New approach in vaccines development. Imunology today 1998; 19(7):

Mahon BP, Moore A, Jonson PA, Mills KH. Approach to new vaccines. Critical reviews in Biotecnology 1998; 18(4): 257-282.

Mineu BR, Chavez FL, Mitchell MS. New trends in the development of cancer vaccines. In vivo 1998; 12: 629-638.

Peter G. Immunization Practices. In: Nelson Textbook of pediatrics. 17 th ed. United States of America: Saunder; 2004. p.1174-1184

Siegrits CA, Ogra PL, Weinberg GA. Vacunaciones en la infancia. Anales Nestlé (Revista preparada por Comité de expertos) 2000; 52(3)

Farjas MP, Zubizarreta RA, Louro A. Manual de vacunaciones Monografía en internet España: Casitérides SL; 2003. citado 7 de enero 2005 . Disponible en: http://www.fisterra.com/vacunas.

National inmunization program. Página de internet . Atlanta: Departamento de salud y servicios humanos. Centers for disease control and prevention [actualizado 18 May 2004; citado 6 enero 2005]. Disponible en: http//www.cdc.gov/ nip.

Orestein WA, Rodewald LA, editors. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. Atlanta: National inmunization program, MMRW. 2002 febrero [citado 20 diciembre 2004];51 [No. RR-02]; [aprox 39 p.]. Disponible en:http://www.cdc/nip/mmrw.



Capítulo 35

Accidentes y otras lesiones

Giset Jiménez López

Intoxicaciones. Venenos y antidotos

Se denomina tóxico a cualquier sustancia que al entrar en contacto con el organismo produce, a través de una acción química, un efecto perjudicial. Este amplio concepto está, como señaló Paracelso hace más de cuatro siglos, íntimamente unido al de dosis, de modo que prácticamente todas las sustancias pueden ser tóxicas a una dosis determinada e inocuas a otra. Los signos y síntomas resultantes de la acción de un tóxico constituyen una intoxicación, y a la ciencia que estudia el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en el hombre se la denomina toxicología clínica.

Desde los primeros tiempos de la historia el hombre se haya en contacto con tóxicos, principalmente de carácter vegetal y animal. En la época actual, los peligros a los que el hombre se haya sometido aumentan en forma progresiva a causa del persistente progreso técnico y de que la química y la técnica participan en mayor proporción en la vida cotidiana. Se trata por tanto de intoxicaciones no profesionales que pueden afectar a todos los individuos pertenecientes a la civilización moderna. Estas intoxicaciones pueden ser provocadas por metales pesados, disolventes, gases de escape, insecticidas, tóxicos de consumo y muchos otros grupos de sustancias. Las intoxicaciones pueden plantear en primer lugar un problema de diagnóstico diferencial y exigen frecuentemente una terapéutica específica con un antídoto determinado.

Características generales

La intoxicación puede ser local (limitada a ojos, piel, pulmón, TGI), sistémica o ambas, en dependencia de la dosis, absorción, distribución, potencia y susceptibilidad del hospedero. La absorción y distribución están influenciadas por las propiedades de la sustancia (tamaño molecular, grado de ionización, solubilidad en lípidos o agua y unión a proteínas) y de las barreras biológicas (composición de la membrana, tamaño de los poros, sistemas químicos transportadores) a través de las cuales penetra.

La toxicidad puede ser aguda, capacidad de producir efectos adversos dentro de un corto período de tiempo (generalmente hasta 14 días) después de la administración de una dosis única (o una exposición dada) o tras dosis o exposiciones múltiples en 4 h, también se refiere a toxicidad subcrónica si las alteraciones se manifiestan en un período entre 15 días y hasta 3 meses y crónica a la capacidad de una sustancia de producir efectos adversos consecuentes a una exposición prolongada, los cuales pueden aparecer durante o después de interrumpida la exposición.

Epidemiología

Existen estudios que revelan que en los EE.UU., por ejemplo, la exposición química resulta en más de 5 millones de consultas y tratamientos cada año, las exposiciones más frecuentes involucran a agentes limpiadores, analgésicos, cosméticos, plantas, preparados para gripe e hidrocarburos. La mayoría de estas exposiciones son agudas, accidentales, ocurren en la casa, y en niños menores de 6 años.

Los productos farmacéuticos están involucrados en 41 % de las exposiciones y 75 % de los envenenamientos fatales. El 5 % de las víctimas de exposición química requieren hospitalización, la mayoría de las muertes son por monóxido de carbono y ocurren antes de llegar al hospital. La mayoría de los fallecimientos relacionados con fármacos son debido a analgésicos, antidepresivos, hipnóticos, sedantes, estimulantes y droga de la calle, fármacos cardiovasculares, para el tratamiento del asma y antihistamínicos. Los agentes no farmacéuticos implicados incluyen alcoholes y glicoles, productos de automóviles, químicos inorgánicos, hidrocarburos y agentes limpiadores.

En Cuba, las cifras de intoxicaciones anuales tienden a aumentar discretamente, así en el año 1999 hubo 1 982 casos, el año 2000 terminó con 2 384 casos y el

2001 con 2 895 casos. El sexo más afectado es el femenino, aunque se diferencia del femenino en escasa proporción (1 201 mujeres y 1 027 hombres en el año 2001). En cuanto al agente causal, predominan los alimentos (1 098 casos reportados) seguidos por los medicamentos (en 932 casos, de estos 572 fueron por psicofármacos, el pasado año), le siguen los organofosforados y plaguicidas (365 y 355 casos respectivamente) y los tóxicos vegetales. Las circunstancias predominantes son las no intencionales (1 919 casos), seguidas por las intencionales (820 casos) y en otra proporción no muy baja, las circunstancias son desconocidas.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas que presenta el intoxicado están en función de 3 factores básicos: el mecanismo fisiopatológico a través del cual actúa el tóxico, la dosis absorbida y la presencia de complicaciones. Dados los muy diversos mecanismos a través de los cuales un tóxico puede actuar sobre diferentes órganos o sistemas, así como la gran variabilidad en la dosis absorbida y la diversidad de complicaciones, no debe extrañar que las manifestaciones clínicas de una intoxicación, aguda o crónica, puedan ser muy diferentes. En la tabla 35.1 se expone un esquema de estas manifestaciones.

Diagnóstico

El diagnóstico en toxicología se basa en los mismos pilares que el de otras especialidades médicas: la anamnesis, la exploración física y las complementarias. La anamnesis es la base del diagnóstico en 95 % de las intoxicaciones. La mayoría de los pacientes que sufren una intoxicación están concientes y, cuando son atendidos, revelan la historia de su contacto con el producto tóxico; sin embargo, no es infrecuente que, tras una ingesta voluntaria de fármacos, los enfermos estén confusos y no recuerden qué sustancia han ingerido.

Aunque la intoxicación puede imitar otras enfermedades, el diagnóstico positivo usualmente puede ser establecido por la historia, examen físico, evaluaciones toxicológicas de rutina y curso clínico. La historia debe incluir tiempo, vía de administración, duración y circunstancias de la exposición, el nombre y la cantidad de cada fármaco o químico, tiempo de comienzo, naturaleza y severidad de síntomas, el tiempo y tipo de primeros auxilios brindados y la historia médica y psiquiátrica del paciente. El examen físico debe focalizar los signos vitales y el estado cardiopulmonar y neurológico, deben evaluarse los ojos (nistagmo, tamaño pupilar y reactividad pupilar), abdomen (actividad intestinal y tamaño vesicular), piel (quemaduras, calor, temperatura y textura).

Más difícil de precisar es, por lo general, la dosis del tóxico, por todo ello, la información referente al tipo y a la cantidad de sustancia tóxica ha de tomarse siempre con ciertas reservas. Se debería también intentar precisar el tiempo transcurrido desde la intoxicación, ya que este intervalo influye en la puesta en práctica de algunos tratamientos. Cuando el paciente está inconsciente, la anamnesis debe realizarse con los familiares, amigos o compañeros de trabajo, en particular con quienes compartieron con el paciente las últimas horas de aparente normalidad. Si no se obtuviese suficiente información, debe investigarse el

Tabla 35.1. Signos y síntomas de intoxicación del sistema nervioso central

Grado de intensidad	Síntomas y signos
	Estimulantes
Grado I	Inquietud, irritabilidad, insomnio, temblor, hiperreflexia, sudación, midriasis, hiperemia cutánea
Grado II	Confusión, hiperactividad, hipertensión, taquicardia, taquipnea, extrasístoles, sudación, midriasis, hiperemi cutánea e hiperpirexia leve
Grado III	Delirio, manía, daño autoprovocado, hipertensión notable, taquicardia, hiperpirexia y arritmias
Grado IV	Igual que en III, además de coma, convulsiones y colapso cardiovascular
	Depresores
Grado 0	Sujeto somnoliento, si bien que puede ser despertado y contesta preguntas.
Grado I	Semicomatoso, retira la extremidad a los estímulos dolorosos, reflejos intactos
Grado II	Comatoso, no retira la extremidad de los estímulos dolorosos, no hay depresión respiratoria ni circulatoria y casi todos los reflejos estan intactos
Grado III	Comatoso, faltan la mayoría de los reflejos pero sin depresión respiratoria o circulatoria
Grado IV	Comatoso, arrefléxico, depresión respiratoria con cianosis o insuficiencia circulatoria y choque (o ambos)

lugar de residencia habitual y donde se ha hallado el paciente, en busca de fármacos, drogas de abuso u otras sustancias potencialmente tóxicas. La exploración física permite apoyar o establecer una hipótesis diagnóstica y, en cualquier caso, ayuda a calibrar la gravedad de una intoxicación.

Entre las exploraciones complementarias de importancia diagnóstica, pronóstica o terapéutica que se pueden practicar a un intoxicado destacan los complementarios generales y toxicológicos, la radiografía y el ECG. En relación con los primeros, el hematócrito, la glucemia, la creatinina, el ionograma y el equilibrio ácido-base constituyen los cinco parámetros de los que se debe disponer para evaluar y tratar cualquier intoxicación clínicamente grave, en función de la sospecha diagnóstica.

Los exámenes toxicológicos urgentes debe solicitarse solo en casos graves, por ejemplo, cuando se sospecha la etiología tóxica ante un coma o trastornos del medio interno de origen desconocido o cuando el conocimiento de la concentración en sangre de un tóxico puede tener interés terapéutico (teofilina, litio, digoxina, fenobarbital, metanol y etilenglicol) o implicaciones médico-legales (algunos casos de intoxicación etílica).

Prevención y tratamiento de intoxicaciones

El tratamiento depende de la identidad del tóxico, la vía y cantidad de administración, el tiempo de presentación relativa al tiempo de exposición y la severidad de la intoxicación.

Con fines clínicos se divide a los agentes tóxicos en dos clases: aquellos en los que se cuenta con tratamiento y un antídoto específico, y otros en los que no existe terapia específica alguna. En la mayor parte de los casos (fármacos y otras sustancias) no existe un tratamiento específico y la única estrategia es la asistencia médica sintomática de apoyo a las funciones vitales. Un principio básico en toxicología es "tratar al paciente y no al envenenamiento". La conservación de la respiración y la circulación es el elemento prioritario.

Por fortuna, más de 80 % de las intoxicaciones tienen síntomas leves y requieren, por tanto, pocos cuidados médicos; sin embargo, 10 % de los pacientes están gravemente enfermos, con compromiso multiorgánico que justifica una terapéutica activa y el ingreso en una UCI.

Evaluación inicial y prioridades terapéuticas

Todos los pacientes expuestos de forma aguda a un tóxico deben ser sometidos a una rápida valoración clínica de sus funciones vitales, a un apoyo sintomático de las funciones que se encuentren comprometidas y, en caso necesario, a medidas de tratamiento específico y de descontaminación. Aunque el médico debe intentar siempre identificar el tóxico responsable, su búsqueda nunca debe retrasar el inicio de estas medidas terapéuticas que pueden ser vitales para el paciente.

Es importante también indicar la gravedad de la intoxicación del SNC, pues la administración de grandes dosis de estimulantes y sedantes a menudo es más perjudicial que el propio tóxico y los antídotos deben ser utilizados con cautela. El tratamiento de la intoxicación aguda debe ser inmediato y el objetivo primordial es conservar las funciones vitales, el segundo objetivo, es conservar en los niveles más bajos posibles la concentración del tóxico en tejidos cruciales, al evitar su absorción e intensificar su eliminación y el tercer objetivo es combatir los efectos farmacológicos y toxicológicos en los sitios efectores (Tabla 35.2).

Tabla 35.2. Fundamentos del manejo de la intoxicación

Cuidados vitales	
Protección de la vía aérea	Tratamiento de las convulsiones
Oxigenación/ventilación	Corrección de anormalidades de la temperatura
Tratamiento de arritmias	Corrección de daños metabólicos
Apoyo hemodinámico	Prevención de complicaciones secundarias
Prevención de la absorción persistente del tóxico	
Emesis (apomorfina e ipecacuana)	Inactivación química
Lavado gástrico	Catárticos (magnesio citrato, hidróxido y sulfato, manitol, sorbitol, lactulosa, sodio sulfato, fosfato y bicarbonato)
Adsorción química (carbón activado y almidón)	Inhalación y exposición de la piel a tóxicos (gel gluconato cálcico y polietilenglicol)
Aceleración de la eliminación del veneno	
Biotransformación	Excreción por orina (alcalinizante: bicarbonato de sodio 8 %
Excreción biliar	Diálisis
Administración de antídotos	Antagonismo o inactivación química
Prevención de la reexposición	Educación y correcto uso de fármacos y productos químicos

Principios generales:

1. Apoyo vital.
2. Prevención de la absorción del tóxico.
3. Aumento de la eliminación del tóxico.
4. Administración de antídotos específicos.
5. Prevención de la reexposición.

Vía aérea

La valoración de las funciones vitales incluye, en primer lugar, la comprobación de que la vía aérea se encuentra libre; esta puede obstruirse por saliva y secreciones mucosas, restos de vómito, prótesis dentarias o una simple caída de la lengua hacia atrás. Si se observan signos o síntomas de obstrucción de la vía aérea, el tratamiento puede consistir en retirar manualmente los cuerpos extraños, aspirar las secreciones, hiperextender el cuello o, en último caso, proceder a la intubación traqueal. En caso de coma, se colocará al enfermo en posición de semidecúbito lateral izquierdo y con la cabeza baja, para disminuir el riesgo de broncoaspiración en caso de vómito, controlando estrechamente la evolución de la función respiratoria.

Ventilación y oxigenación

La causa más frecuente de hipoventilación es la depresión del centro respiratorio por efecto de fármacos hipnosedantes, etanol, opiáceos o disolventes clorados. También la obstrucción de la vía aérea o las crisis convulsivas de repetición pueden provocar hipoventilación. La hipoxemia puede ser secundaria a la hipoventilación u obedecer a diversas complicaciones sobre el árbol respiratorio, como broncoaspiración, atelectasia o edema agudo de pulmón. Hay otras causas de hipoxia hística sin hipoxemia, como el bloqueo en el transporte de oxígeno por formación de carboxihemoglobina o metahemoglobina, o la interrupción de la respiración mitocondrial por presencia de ácido sulfhídrico o cianhídrico.

El tratamiento inmediato de la hipoventilación central consiste en la intubación traqueal y/o la ventilación mecánica y, en su defecto, la respiración asistida o el boca-boca. El tratamiento de la hipoxemia es la oxigenoterapia, aplicada por los métodos convencionales. En ocasiones, el oxígeno constituye un antídoto de extraordinario valor, que debe ser aplicado de forma muy temprana, como es el caso de las intoxicaciones por monóxido de carbono, metahemoglobinizantes, ácido sulfhídrico o cianhídrico.

Circulación

La hipotensión arterial es la manifestación cardiovascular más frecuente en las intoxicaciones y puede tener múltiples causas: hipovolemia por vómitos, diarrea o falta de ingesta, disminución de las resistencias periféricas por bloqueadores alfa o fenotiazinas, disminución de la contractilidad cardíaca por barbitúricos o ADT o, finalmente, trastornos del ritmo cardíaco (bloqueadores beta y antagonistas del calcio).

Su tratamiento habitual incluye la corrección de una eventual hipoxemia, la posición en Trendelenburg, la canalización venosa y la perfusión de cristaloides (suero fisiológico) o de expansores plasmáticos. En casos refractarios, los enfermos pueden precisar control de la presión venosa central y de las presiones vasculares pulmonares, monitorización electrocardiográfica y fármacos vasoactivos (dopamina, dobutamina o noradrenalina).

Las intoxicaciones por agentes cardiotóxicos pueden requerir, además, el uso de antídotos específicos (anticuerpos antidigitálicos y glucagón). En el paro cardíaco están indicadas las medidas habituales de reanimación, pero mantenidas durante un período de tiempo más prolongado.

Sistema nervioso central

Dos situaciones que traducen la afectación del SNC requieren particular atención: el coma y las convulsiones. Respecto al primero, mientras no se conozca su causa, en función de la sospecha clínica debería administrarse sistemáticamente por vía i.v. un bolo de 50 mL de glucosa a 50 %, de 0,4 a 1,2 mg de naloxona y de 0,25 a 0,75 mg de flumazenilo. Si se sospecha la intoxicación por monóxido de carbono, metahemoglobinizantes, ácido sulfhídrico o cianhídrico, ha de administrarse oxigenoterapia a 100 % hasta que se haya excluido este diagnóstico. Si el coma es profundo hay que instaurar profilaxis de la tromboembolia pulmonar y de la hemorragia digestiva.

Las convulsiones se tratarán sintomáticamente con diazepam o clonazepam y, en casos refractarios, con tiopental o pentobarbital. A los pacientes agitados, con riesgo de autoagresión o heteroagresión, se les sedará con BZD como fármaco de primera elección.

Descontaminación

La irrigación ocular continua durante 15 o 20 min con suero fisiológico o simplemente agua es una solución urgente y eficaz para aplicar in situ ante todo contacto ocular con sustancias cáusticas o irritantes y debe preceder al uso de cualquier tipo de colirio y a la revisión por un oftalmólogo. No debe intentarse ningún tipo de neutralización. Con frecuencia se olvida efectuar la descontaminación cutánea tras el contac-

to con solventes orgánicos y pesticidas. Dicha descontaminación debe incluir el lavado cuidadoso y repetido con agua y jabón y la retirada de toda la ropa del paciente en el momento de la exposición; la persona que lleve a cabo esta descontaminación debe estar protegida con guantes. El contacto con cáusticos requiere también irrigación continua durante 20 min.

Prevención de la absorción del tóxico. Medidas para disminuir la absorción

Los tóxicos pueden absorberse a través de diversas vías: digestiva, pulmonar, cutánea, nasal y parenteral.

Absorción digestiva

Es la absorción de mayor importancia epidemiológica, ya que en 70 % de los pacientes que acuden a urgencias, es esta la vía a través de la cual ha contactado el tóxico con el organismo.

Vaciado gástrico. Los dos métodos disponibles son los eméticos y el lavado gástrico. Ninguno de ellos ha demostrado ser, de forma inequívoca, superior al otro, por lo que la elección debe individualizarse en función del tipo de tóxico, del estado del paciente, de la disponibilidad de un método u otro y de la experiencia del médico en la aplicación de este tratamiento. En cualquier caso se indicarán solo ante la ingesta de dosis tóxicas y respetando las contraindicaciones.

Eméticos. El emético de elección es el jarabe de ipecacuana, que la OMS ha considerado como esencial y su administración requiere que el paciente esté consciente y haya ingerido un producto a dosis tóxica con un intervalo inferior a 3 h (que puede alargarse hasta 6 u 8 h si la intoxicación es por salicilatos, ADT, fenotiazinas, opiáceos o productos anticolinérgicos). Está contraindicado en caso de ingesta de cáusticos, aguarrás u otros hidrocarburos (excepto si son ingestas masivas o actúan como solventes de sustancias más tóxicas), barnices o pulimentos de muebles, pacientes con diátesis hemorrágica o en shock, mujeres embarazadas o niños menores de 6 meses y en presencia o sospecha de aparición inmediata de convulsiones o coma. El jarabe de ipecacuana se administra a dosis de 15 mL en niños de 6 meses a 12 años y 30 mL en niños de mayor edad y adultos, que se dan disueltos en unos 250 mL de agua. Si no es eficaz, puede repetirse la misma dosis a los 15 min; si tampoco con ello se produce el vómito, lo que sucede en 5 % de los pacientes, debe procederse al lavado gástrico. La complicación más frecuente de su uso es la broncoaspiración.

La administración de otros eméticos, como el sulfato de cobre o el cloruro sódico, o la estimulación faríngea del reflejo nauseoso se han abandonado por ineficacia o peligrosidad. La apomorfina estaría justificada en los pacientes que se niegan a tomar el jarabe o a que se les practique el lavado gástrico; su mayor inconveniente es que puede potenciar la depresión neurológica o respiratoria inducida por el tóxico, aunque este efecto secundario puede ser revertido con naloxona. La apomorfina se administra por vía s.c. a la dosis de 6 mg en adultos y 0,06 mg/kg en niños.

Lavado gástrico. Su mayor ventaja respecto a la ipecacuana es que puede aplicarse, en determinadas condiciones, a enfermos en coma. Su eficacia y seguridad están determinados por una serie de factores, como el empleo de sondas con el diámetro interno más amplio posible y multiperforadas en su parte distal, colocar siempre al enfermo en decúbito lateral izquierdo, en Trendelenburg y con las rodillas flexionadas, comprobar la correcta ubicación de la sonda aspirando todo el contenido gástrico antes de iniciar el lavado propiamente dicho, realizar el lavado con agua tibia, ligeramente salinizada (4 g de ClNa/L de agua), utilizando en el adulto unos 250 mL en cada lavado parcial hasta que el líquido de retorno sea repetidamente claro o se hayan utilizado 10 L de agua y haciendo un masaje epigástrico mientras se practican las maniobras de lavado.

Si el paciente está en coma profundo se procederá del mismo modo, pero con intubación traqueal previa para disminuir el riesgo de que se produzca la complicación más frecuente: la broncoaspiración. Si ha presentado convulsiones, se administrarán de 5 a 10 mg de diazepam y se procederá al lavado, que debe suspenderse si aquellas reaparecen; en caso de status epilepticus se administran altas dosis de BZD o barbitúricos hasta que cesan las convulsiones, se entuba al paciente y se procede al lavado. Al igual que ocurre con la ipecacuana, el intervalo asistencial es básico para dar sentido a esta maniobra terapéutica, ya que en la mayoría de los casos, si han transcurrido más de 3 h desde la ingesta, no se conseguirá rescatar una cantidad significativa de sustancia tóxica.

Carbón activado. Es un adsorbente muy útil en la mayoría de las intoxicaciones, constituyendo un complemento en las maniobras de vaciado gástrico en las ingestas graves de algunos productos tóxicos.

Se adsorbe ávidamente en fármacos y sustancias químicas en la superficie de las partículas, su eficacia

Tabla 35.3. Distribución de antídotos y otros agentes según OMS

Grupo 1 **Antídoto**	**Presentación**	**Indicación o estado**
Acetilcisteína	10 % ámpula/1 mL	Paracetamol
Amilo nitrito	Ámpula/0,5 mL	Cianuro
Atropina	(0,5 mg) ámpula/1 mL	Compuestos organofosforados y carbamatos
Digibind anticuerpos digoxin específicos	Polvo liofilizado (38 mg) bulbo	Digoxina/digitoxina y otros gluconatos digitálicos
Propranolol	Ámpula 1 mL	Agonistas B adrenérgicos
Betabloqueadores		Teofilina
Calcio gluconato u otras sales	10 % ámpula/10 mL	Fluoruros y oxilatos
Dantroleno	(20 mg) bulbo	Hipertermia medicamentosa y rabdomiolisis
Deferoxamina	(500 mg) bulbo	Agentes quelantes, hierro y aluminio
Diazepam	(10 mg) ámpula/1 mL	Organofosfatos y cloroquina
Dicobalto edetato	(300 mg) ámpula/20 mL	Cianuro
Diemercaprol	(200 mg) ámpula/2 mL	Arsénico, oro, mercurio
Calcio edetato sódico	(1 g) ámpula/5 mL	Agente quelante, plomo y hierro
Etanol (alcohol etílico a 96 %)	ámpula/10 mL	Metanol y etilenglicol
Fentolamina	(10 mg) ámpula/1 mL	Intoxicación alfa adrenérgica
Fisostigmina	(1 mg) ámpula/1 mL	Síndrome anticolinérgico central causado por atropina y sus derivados.
Fitomenadiona (vitamina K1)	(10 mg) ámpula/1 mL	Derivados cumarínicos
Flumazenil	0,5 mg/1 mL, ámpula/5 mL	Benzodiacepinas
4-metilpirazol	1 g ámpula	Etilenglicol, metanol y disulfiram
Metiltionino cloruro 1 % (azul de metileno)	(200 mg) ámpula/5 mL	Metahemoglobinemia
Naloxona	(0,4 mg) ámpula/1 mL	Opiáceos
Neostigmina	(1 mg) ámpula/1 mL	Bloqueo neuromuscular (tipo curásico)
Oxígeno	-	Cianuro, monóxido de carbono y sulfuro de hidrógeno
Oxígeno hiperbárico	-	Monóxido de carbono y tetracloruro de carbono
Penicilamina	150 mg tableta	Cobre, plomo y mercurio
Pentético ácido	-	Cobalto y metales radioactivos
Piridoxina	(50 mg) ámpula/1 mL	Isoniacida y etilenglicol
Protamina sulfato	Ámpula/5 mL	Heparina
Sodio nitroprusiato	(1 mg) ámpula/1 mL	Ergotismo
Pralidoxima	-	Organofosforados (reactivador de la colinesterasa)

depende del lapso de tiempo transcurrido desde la ingestión y la dosis del carbón, el médico debe intentar que prevalezca una proporción carbón: fármaco de 10:1 como mínimo. El carbón activado interrumpe la circulación enterohepática de fármacos, e intensifica el índice neto de difusión de la sustancia química desde el organismo.

Se administra por v.o. o, más comúnmente, por sonda nasogástrica después de haber vaciado el estómago. Los únicos casos en los que está contraindicado o es ineficaz son las intoxicaciones por cáusticos, ácido bórico, cianuro, hierro, litio, malation, etanol, metanol, etilenglicol, metotrexato, n-metilcarbamato y derivados del petróleo. La dosis inicial, y habitualmente única, en el adulto es de 1 g/kg diluido en unos 250 mL de agua. El efecto secundario más frecuente lo constituyen los vómitos, por lo que debe preverse el riesgo de broncoaspiración. Las dosis repetidas de carbón activado producen estreñimiento, por lo que han de asociarse a un catártico (sulfato sódico o magnésico, 30 g en una solución acuosa a 30 %, que se repetirá en caso de ineficacia).

Inactivación química

Antídotos. Son un conjunto de medicamentos que, a través de diversos mecanismos, impiden, mejoran o hacen desaparecer algunos signos y síntomas de las intoxicaciones. Los antídotos no están exentos de efectos secundarios, y su uso debe estar justificado tanto por la sospecha diagnóstica como por el estado del paciente; en ocasiones, los niveles sanguíneos o plasmáticos de un tóxico (paracetamol, metanol y monóxido de carbono) pueden ser decisivos para iniciar o suspender un tratamiento antidótico. En la tabla 35.3 se muestran los antídotos utilizados con mayor frecuencia.

Catárticos. Los catárticos más utilizados son el sulfato sódico, el sulfato magnésico, el manitol y el sorbitol. Están indicados para contrarrestar el estreñimiento que provoca el carbón activado, pero su utilización aislada no ha demostrado tener influencia en la evolución del enfermo intoxicado.

Absorción respiratoria. Tras la inhalación de gases y humos, la absorción cesa en cuanto se separa al paciente del ambiente contaminado.

Absorción cutánea. Solo cabe recordar aquí las medidas de descontaminación ya enunciadas al exponer las prioridades terapéuticas.

Absorción parenteral. Tras la inyección parenteral de un tóxico, la absorción se produce con relativa rapidez o es instantánea (administración i.v. de drogas de abuso). Por ello, habitualmente no se dispone de tiempo para actuar frenando esta absorción.

Medidas para aumentar la eliminación

Los tóxicos se eliminan fisiológicamente del organismo por vía respiratoria, hepática y renal. Desde el punto de vista práctico, solo se puede intervenir en la eliminación renal. Otra opción es la puesta en práctica de medios artificiales de depuración.

Biotransformación

Muchos fármacos son metabolizados por el sistema de citocromo P450 en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, y diversos compuestos inducen la actividad de componentes de dicho sistema. Sin embargo, inducción de la actividad de las enzimas oxidativas (días) es demasiado lenta como para resultar útil en el tratamiento de la intoxicación aguda por casi todos los agentes químicos.

Excresión biliar

El hígado excreta en la bilis muchos fármacos y otras sustancias heterólogas, si bien existen pocos datos sobre medios eficaces para apresurar la excresión de xenobióticos por la bilis en el tratamiento de las intoxicaciones agudas. Los inductores de la actividad de enzimas microsómicas intensifican la excresión de algunos xenobióticos por dicho líquido, pero sus efectos comienzan lentamente.

Excresión por orina

Los fármacos y los tóxicos se excretan por la orina, por intervención de la filtración glomerular y la secreción tubular activa, se absorben nuevamente en la sangre si están en la forma liposoluble, que penetra por los túbulos, o si existe un mecanismo activo de transporte.

Diuresis forzada

La diuresis forzada tiene sentido solo en las intoxicaciones graves en las que el producto tóxico o su metabolito activo se eliminen prioritariamente por esta vía, lo cual requiere que el tóxico sea hidrosoluble, con pequeño volumen de distribución y que circule en el plasma escasamente unido a las proteínas.

En estas condiciones, el objetivo de aumentar la depuración renal del tóxico puede conseguirse a través de un aumento del filtrado glomerular y de una disminución de la reabsorción tubular. El aumento del filtrado se logra incrementando la volemia, y la disminución de la reabsorción, con diuréticos y manipulando el pH urinario para que disminuya la solubilidad del tóxico en la luz tubular.

La práctica de la diuresis forzada requiere un mínimo de controles y respetar las contraindicaciones. Se debe colocar un catéter que mida la presión venosa central y establecer un control horario de diuresis; además, hay que controlar la evolución del balance de agua, del ionograma y del pH.

Las complicaciones más frecuentes de la diuresis forzada son los trastornos hidroelectrolíticos y el edema pulmonar. Este procedimiento tiene contraindicaciones absolutas (edema pulmonar, edema cerebral, *shock*, fracaso renal agudo o crónico en programa de hemodiálisis) y relativas (insuficiencia cardiorrespiratoria, insuficiencia renal, hipotensión o HTA).

Depuración extrarrenal

Son necesarios dos tipos de criterio para indicar la depuración extrarrenal en una intoxicación. Uno de ellos hace referencia al tóxico, el cual debe reunir unas características fisicoquímicas (peso molecular e hidrosolubilidad) y cinéticas (volumen de distribución, unión a proteínas plasmáticas) que permitan a la téc-

nica actuar con eficacia. El otro se refiere al estado del paciente, de modo que solo se depurarán aquellos en estado muy grave (coma profundo, hipoventilación y convulsiones) o con insuficiencia del órgano de excreción del tóxico (insuficiencia hepática o renal).

Existen diversas técnicas de depuración que se han aplicado con eficacia en las intoxicaciones: hemodiálisis, hemoperfusión, plasmaféresis y exanguinotransfusión, entre otras. La hemodiálisis tiene una indicación urgente en las ingestas de metanol o etilenglicol que cursan con acidosis y trastornos neurológicos o visuales. Las intoxicaciones graves con salicilatos, teofilina, litio y barbitúricos de acción prolongada son otras frecuentes indicaciones. Aunque el alcohol etílico es muy dializable, su rápida metabolización hacia productos no tóxicos y la eficacia de las medidas de soporte general hacen que esta técnica de depuración sea habitualmente innecesaria. La hemoperfusión, una técnica con mayor potencial yatrógeno, tiene su principal indicación en las intoxicaciones por teofilina y cualquier tipo de barbitúrico. La plasmaféresis puede ser útil en las intoxicaciones por digitoxina y hormonas tiroideas, y la exanguinotransfusión en metahemoglobinemias superiores a 40 % y hemólisis tóxicas.

Aspectos de importancia clínica

Oxígeno. La inhalación de oxígeno puro, no es tan indiferente ni tan favorable como durante mucho tiempo se ha creído. Tras 24 a 60 h de inhalación de oxígeno a 90 % pueden aparecer bronquitis, trastornos respiratorios con disminución de la capacidad vital, taquicardia y vómitos intensos. También se ha observado vértigos, parestesias y otros trastornos del SNC.

En la acidosis respiratoria crónica, tal como se observa en el enfisema con déficit persistente de oxígeno hemático, el centro respiratorio no reacciona en forma suficiente ante el anhídrido carbónico. En estos casos, la respiración se mantiene predominantemente por impulsos que parten del seno carotídeo, el cual es estimulado por la hipoxemia. Cuando esta desaparece por la administración de oxígeno, la respiración se reduce considerablemente, apareciendo una intoxicación por anhídrido carbónico, que puede provocar numerosos trastornos centrales y pérdida de la conciencia. Estos síntomas desaparecen mediante respiración espontánea o artificial con aire normal.

Monóxido de carbono. En la primera mitad de este siglo, la intoxicación por CO constituía la primera causa de intoxicación aguda grave con una elevada letalidad. Su incidencia ha ido disminuyendo pero a pesar de ello, todavía constituye, universalmente, la causa más común de mortalidad por un tóxico exógeno después de la sobredosis por drogas de abuso.

Fuentes de exposición

El CO es un gas menos denso que el aire, inodoro, incoloro y no irritante, por lo que no provoca reacción de defensa alguna por parte de la persona expuesta. Las fuentes de producción más importantes son: gas ciudad, que contiene hasta 9 % de CO, combustión incompleta de productos que contengan carbono, incendios, gases de escape del motor de explosión (hasta 7 % de CO), humo de tabaco (entre 3 y 6 %), determinados procesos industriales entre otros.

Fisiopatología

Una vez inhalado, el CO se combina con la Hb, con una afinidad 240 veces superior a la del oxígeno. La carboxihemoglobina (COHb) resultante es muy estable, 200 veces más que la oxihemoglobina. El CO se fija también a la mioglobina y a la cardiomioglobina. Por último, una pequeña fracción circula libre en el plasma, y se combina con diversas citocromoxidasas. El resultado es una hipoxia de causa multifactorial: por transporte inadecuado de oxígeno a los tejidos, por desplazamientos a la izquierda de la curva de disociación de la Hb que dificultará la liberación hística de oxígeno y, finalmente, por bloqueo de los mecanismos de la respiración celular.

Cuadro clínico

En la exposición aguda, la gravedad de la sintomatología dependerá del tiempo de exposición, de la concentración de CO inspirado y de la presencia de un proceso patológico previo, especialmente vascular.

Se distinguen 3 períodos clínicos, de aparición gradual, con síntomas poco específicos que hacen difícil el diagnóstico si no existe una fuente de exposición clara:

1. Estadio inicial (corresponde a una COHb de 12 a 25 %), con síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, trastornos visuales, cefalalgia y a veces diarrea, especialmente en casos pediátricos. Puede haber clínica de angina de pecho en portadores de una coronariopatía.
2. Estadio medio, de sintomatología moderada, con COHb de 25 a 40 %, que añade, a los síntomas iniciales, confusión, irritabilidad, impotencia muscular, trastornos en la conducta y obnubilación. Pueden objetivarse alteraciones en el ECG.
3. Estadio de coma (COHb superior a 40 o 45 %), con distintos grados de depresión del nivel de conciencia, acompañada de hiperreflexia, hipertonía, plantares en extensión y, en ocasiones, convulsiones e hipertermia. Puede aparecer hipotensión e

infarto de miocardio, incluso en ausencia de coronariopatía previa. Cifras superiores a 60 % de COHb son potencialmente letales.

En los complementarios se observa leucocitosis, acidosis metabólica, PaO_2 normal, con saturación de oxígeno reducida, así como mioglobinuria y/o enzimas musculares elevadas. En los casos más graves, con coma profundo, la mortalidad alcanza hasta 30 % y son asimismo frecuentes las secuelas neurológicas inmediatas que recuerdan la encefalopatía posanóxica.

En algunas intoxicaciones agudas, con recuperación aparentemente completa, después de un intervalo libre (entre 2 y varias semanas) aparece el denominado síndrome tardío, combinación de síntomas neurológicos y psiquiátricos que comprenden desde el parkinsonismo y el mutismo acinético, hasta síntomas más sutiles, como déficit de memoria, menor capacidad de concentración y trastornos de la personalidad con irritabilidad, mal humor y agresividad. La exposición a bajas concentraciones de CO durante períodos prolongados ocasiona una intoxicación crónica, con síntomas tan diversos y poco específicos como cefalea, náuseas, diarrea, dolor abdominal, fatiga, parestesias, palpitaciones, bradipsiquia y trastornos visuales, que pueden originar tanto dificultades laborales o escolares al paciente como de diagnóstico al médico.

Tratamiento

Una vez retirado el paciente del ambiente tóxico, el tratamiento se fundará en:

1. El soporte de las funciones vitales que lo requieran.
2. La administración de oxígeno a 100 %.

La oxigenoterapia disocia la COHb de un modo proporcional a la concentración de oxígeno administrado. Por esta razón, siempre debe utilizarse oxígeno a 100 %. El oxígeno puede administrarse en condiciones normobáricas o hiperbáricas. El oxígeno normobárico a 100 % se aplicará durante 4 a 6 h en intoxicaciones leves y durante el tiempo de espera de la cámara hiperbárica en los casos graves. La oxigenoterapia hiperbárica (OHB) incrementa todavía más la disociación de la COHb, reduciendo su vida media de 320 a 23 min. Se aplica a una presión de 3 atm y en 1, 2 o más sesiones.

Por último, se aplicará tratamiento sintomático cuando sea necesario: medidas antiedema cerebral, escisión quirúrgica en el síndrome compartimental y alcalinización de la orina en presencia de mioglobinuria.

Metano, propano y butano. Estos gases hidrocarburados, de amplio uso domestico, son muy poco tóxicos, pudiendo ser considerados simples asfixiantes por desplazamiento del oxígeno. La sintomatología que originan es básicamente anóxica, y su importancia varía según el tiempo de exposición y su mayor o menor concentración en el ambiente. A altas concentraciones tienen una acción narcótica débil. En algún caso pueden inducir hiperexcitabilidad miocárdica pero es difícil establecer si estos trastornos son específicos o secundarios a la hipoxia.

El tratamiento es sintomático. Tras retirar al paciente del ambiente tóxico, se aplicará oxígeno normobárico, sin que este compita con ninguno de estos gases hidrocarburados, que se eliminan espontáneamente por vía pulmonar sin sufrir cambios metabólicos. La persistencia de un coma durante un período superior a 12 h después de la exposición tóxica debe sugerir la presencia de lesiones cerebrales postanóxicas.

Gases irritantes. Sustancias con acción local irritante o corrosiva, ya sea dermatológica (contacto con la piel) o respiratoria (por inhalación de sus vapores), la cual se produce por reacciones químicas con las proteínas celulares. Entre estas sustancias se encuentran el ácido clorhídrico, cloro, ácido fluorhídrico, compuestos orgánicos halogenados (bromacetona y cloracetina), compuestos de arsénico (cloruro de difenilarsina).

En concentraciones débiles sus acciones se limitan a la mucosa ocular, nasal y respiratoria (conjuntivitis, rinitis, faringitis y edema pulmonar). Concentraciones más elevadas producen espasmo o edema de la glotis.

Otro grupo de gases como los nitrosos, no solo poseen una acción irritativa transitoria, sino que tras un tiempo de latencia también producen edema pulmonar. Son una mezcla de nitrógeno, dióxido nitroso, ácido nitroso, etc. y tienen una acción narcótica central secundaria a su contenido en nitrógeno aunque además provocan la acción irritativa en las vías respiratorias y la formación de metahemoglobina.

La manifestación clínica común y que domina en la intoxicación aguda es la insuficiencia respiratoria. En todos los casos se produce una alteración en el intercambio gaseoso, que ocasiona de forma característica un hipoxemia grave. Aparte de la insuficiencia respiratoria, los gases irritantes pueden producir cualquiera de los síntomas derivados de la irritación de las mucosas, como lagrimeo, odinofagia, estornudos, tos, broncospasmo, sensación de opresión torácica y cianosis. El estridor laríngeo, manifestación del edema de glotis, predomina en las intoxicaciones por amoníaco y gas cloro.

El tratamiento consiste en corregir la hipoxemia mediante medidas de soporte ventilatorio, con presión positiva (PEEP), restablecimiento de la hemodinamia,

tratamiento broncodilatador, antibióticos profilácticos y analgesia. El uso de glucocorticoides es controvertido. Si hay síntomas de irritación de piel y mucosas, se procederá al lavado de las superficies con agua y, en el caso de los ojos, se utilizará suero salino de forma continua durante al menos 20 min.

Ácidos y bases. Los ácidos fuertes provocan la coagulación de las proteínas hísticas, formándose escaras necróticas que limitan la progresión en profundidad de la lesión, al contrario de la causticación por álcali, cuya necrosis por licuefacción no evita la penetrabilidad de la lesión, que avanza incluso después de cesar la exposición.

El cuadro clínico es básicamente local. El síntoma inicial es un dolor bucal intenso y, a veces, subesternal y epigástrico, que puede acompañarse de disfagia, salivación, vómitos, odinofagia, edema de la glotis en los casos graves y, en ocasiones, hematemesis y melenas.

Cianuros. Los cianuros en estado gaseoso a temperatura ambiente son el ácido cianhídrico (CNH), el cianógeno (CN) y los derivados halogenados (CCN). Se utilizan en la síntesis química, como fumigantes, limpiadores de metales, en el refinado de minerales y en la producción sintética de caucho.

Los efectos tóxicos están en relación con la inhibición de la citocromoxidasa por parte de los radicales CN, quedando bloqueada la acción que permite que el oxígeno molecular oxide la citocromoxidasa reducida. Las consecuencias derivadas de este bloqueo enzimático son la inutilización periférica de oxígeno, la falta de generación de ATP y la producción excesiva de ácido láctico. La acidosis metabólica y la hipoxia estimulan el centro respiratorio y se producen taquipnea e hiperventilación.

En todo paciente con sospecha de intoxicación por cianuro debe efectuarse una determinación del nivel del tóxico en sangre. El cianuro puede ser cuantificado en sangre, orina, contenido gástrico y tejidos. También puede medirse el tiocianato plasmático, que es un marcador de la cantidad de desintoxicación endógena de cianuro, por parte de la rodanasa, la enzima que de forma natural lo metaboliza.

Con concentraciones de tiocianato en sangre de 300 mg/dL (51,6 mmol/L) se han descrito casos de recuperación, aunque habitualmente niveles superiores a 100 mg/dL (17,2 mmol/L) se consideran letales, y concentraciones de 20 a 30 mg/dL (3,4 a 5,1 mmol/L), peligrosas.

El tratamiento inicial se basa en la adopción muy precoz de medidas de soporte ventilatorio (oxigenación a 100 %) y hemodinámico, la corrección de la acidosis y el empleo de antídotos con la finalidad de que se formen complejos estables y atóxicos entre el cianuro y el antídoto. En las intoxicaciones graves, es decir, con un rápido descenso del nivel de conciencia, acidosis metabólica y/o alteraciones hemodinámicas y arritmias, se utilizarán junto con o según las disponibilidades y la evolución hidroxicobalamina (5 g por vía i.v.) tiosulfato sódico (12,5 g por vía i.v. en 15 min, y si no mejora en 30 min, otros 6,25 g) y EDTA-dicobalto (600 mg por vía i.v. en 1 min y, si no hay mejoría en 5 min, otros 300 mg). Con la administración de EDTA-dicobalto se ha descrito un rápido descenso de la presión arterial, edema pulmonar y cianosis, sintomatología que también puede ser desarrollada por el propio cianuro.

Benceno. Es un excelente disolvente, ampliamente utilizado en la industria, sobre todo del calzado, que presenta un elevado poder tóxico, por lo que se ha recomendado su sustitución por otros disolventes. Es obligatorio cumplir determinados requisitos para su manipulación, y en ciertos grupos de trabajadores se impide su uso.

Los principales efectos tóxicos agudos se manifiestan sobre el SNC e incluyen, tras una exposición aguda o moderada, vértigos, debilidad, euforia, cefaleas, náuseas, vómitos, opresión torácica y ataxia. Si la exposición es más intensa o se prolonga, aparecen visión borrosa, temblores, taquipnea, arritmias, pérdida de fuerzas y disminución del nivel de conciencia. La manifestación más destacada de la exposición crónica al benceno es la anemia aplásica. Se han descrito leucosis linfática y mieloide.

Metanol. Ocasiona efectos sobre el SNC similares a los del etanol, aunque transcurridas 6 a 24 h se añaden alteraciones visuales, acidosis metabólica con hiato aniónico (anión gap) elevado, dolor abdominal y disminución del nivel de conciencia. En el organismo, la alcoholdeshidrogenasa transforma el metanol en formaldehído, el cual, a su vez, es oxidado a ácido fórmico por la aldehídodeshidrogenasa. Es la acumulación de ácido fórmico la que explica el desarrollo de acidosis metabólica en la intoxicación por metanol.

Dado que la afinidad de la alcoholdeshidrogenasa por el metanol es solo una décima parte de la que posee por el etanol, el tratamiento se basa en la administración de etanol, junto a la hemodiálisis, con la doble finalidad de retardar el metabolismo del metanol y de forzar la eliminación activa del metanol no metabolizado y de sus metabolitos ya formados. También debe corregirse la acidosis con bicarbonato y se recomienda la administración de ácidos folínico y fólico,

con el fin de incrementar la conversión de los metabolitos tóxicos a anhídrido carbónico y agua.

Metales pesados. Fueron utilizados profusamente en la antigüedad, toxicológicamente tiene importancia su tendencia a formar complejos con las proteínas, las cuales a su vez reaccionan especialmente con los grupos sulfhídricos.

Intoxicación por plomo (saturnismo). Constituye la enfermedad profesional por metales más frecuente, pudiendo ocurrir también intoxicaciones en el ambiente domestico y por contaminación alimentaria. Toxicológicamente debe distinguirse entre el plomo metálico y sus compuestos inorgánicos (monóxido de plomo o litargirio, trióxido o minio, carbonato o cerusa) y los derivados orgánicos como el tetraetilo o el naftenato de plomo.

Fuentes de exposición

Los procesos industriales con mayor riesgo son los que corresponden a su fundición, soldadura, pulido de aleaciones, fundición de baterías, templado de cables de acero, pigmentos, antioxidantes, esmaltes para cerámica y vidrio, etc. Las fuentes más importantes de plomo orgánico son algunos aceites lubricantes (con naftenato) y, sobre todo, las gasolinas en cuya composición forman parte el tetraetilo y el tetrametilo como antidetonantes. La mayoría de las intoxicaciones plúmbicas de carácter no industrial se producen en la población infantil preescolar. En los niños, niveles relativamente bajos de impregnación pueden provocar trastornos irreversibles sobre su rendimiento intelectual futuro.

Toxicocinética. La principal vía de entrada en el medio laboral es la respiratoria para el plomo y sus compuestos inorgánicos (que también pueden absorberse por vía digestiva), y la cutánea para los orgánicos circula en sangre periférica transportado por los hematíes en 95 %; se distribuye con lentitud y se deposita en diversos órganos, pero sobre todo (90 %) en los huesos. Se elimina por filtración glomerular y probablemente también por secreción tubular. Se considera que la vida media del plomo circulante es de unos 2 meses, pero la del depositado en los huesos puede aproximarse a los 30 años. El plomo orgánico (tetraetilo) es metabolizado a trietilo (un potente neurotóxico) y plomo inorgánico, el cual sigue la cinética antes mencionada.

Mecanismo de acción. El plomo se combina con grupos sulfhidrilo de las proteínas y con otros grupos, inhibiendo por ello diversos sistemas enzimáticos y funciones fisiológicas, especialmente mitocondriales. Una de las funciones más importantes es la inhibición de la síntesis del hem de los eritroblastos de la médula ósea, al actuar sobre las enzimas ácido deltaminolevulínico-deshidrasa (ALA-D), que debe convertir el ácido deltaminolevulínico (ALA) en porfobilinógeno, y ferroquelatasa, que cataliza la inserción del hierro de la ferritina en el anillo de la protoporfirina para formar el hem; pero también otros pasos de la síntesis del hem resultan interferidos por el plomo, siendo la consecuencia de todo ello la disminución de la producción de hematíes y el acortamiento de su vida media. El nivel de impregnación medular de plomo puede, pues, medirse a través de la acumulación de protoporfirina en los hematíes (cincprotoporfirina o ZPP) o de la excreción urinaria de ALA y coproporfirina III. El plomo tiene una acción constrictora sobre la fibra muscular lisa. También puede provocar lesiones encefálicas difusas, efectos desmielinizantes sobre el SNP, afectación glomerulotubular renal, hepatopatía, disminución de la espermatogénesis y trastornos menstruales.

Cuadro clínico

El abanico de posibles manifestaciones es muy amplio y relativamente inespecífico, no siendo infrecuente que portadores de un saturnismo no diagnosticado ingresen en servicios de medicina interna hospitalarios para el estudio de un síndrome tóxico con anemia y dolores abdominales. La ingesta aguda es excepcional pero posible (por ejemplo, de minio); produce vómitos, dolores abdominales y diarrea, pudiendo objetivarse hemólisis, citólisis hepática y afectación tubular renal. En casos graves puede producirse depresión del SNC y fallecer el paciente en 1 o 2 días. En la intoxicación crónica hay una fase subclínica o de impregnación, en la cual el paciente se encuentra asintomático, pero puede tener ya alteraciones biológicas, con niveles de plomo en sangre entre 35 y 60 mg/dL. Se puede observar el depósito gris-azulado de sulfuro de plomo en el borde libre de las encías, que se conoce como ribete de Burton. La fase clínica se caracteriza inicialmente por astenia, debilidad, mialgias e irritabilidad. La repercusión hematológica se manifiesta, con niveles de plomo en sangre a partir de 60 o 70 mg/dL, por una anemia normocítica y ligeramente hipocromica, acompañada de sideroblastos, reticulocitosis, hipersideremia y punteado basófilo. Como signos digestivos el paciente refiere anorexia y estreñimiento y, en casos graves, dolores abdominales (cólico saturnino) y vómitos alimentarios. Es relativamente frecuente el hallazgo de alteraciones biológicas hepáticas.

Desde el punto de vista neurológico destacan, por un lado, la afectación del SNC, mucho más frecuente en los niños, en forma de irritabilidad, alteraciones de la memo-

ria, dificultades de concentración y cefaleas, que puede evolucionar con signos de hipertensión endocraneal, convulsiones, coma y, eventualmente, la muerte, y por otro, las polineuropatías de predominio motor y en extremidades superiores, de las cuales la más significativa es la parálisis radial. Los niveles de plomo en sangre suelen ser en esta fase superiores a 80 mg/dL. Las lesiones renales no son específicas. Hay atrofia y pérdida de túbulos que se asocia a fibrosis intersticial. Los glomérulos pueden mostrar esclerosis focal o global. Cuando las lesiones renales se hallan muy evolucionadas aparecen insuficiencia renal, HTA, hiperuricemia y gota. No suele haber anemia ni alteraciones en las porfirinas, y los niveles de plomo en sangre y orina son relativamente bajos.

Diagnóstico

El antecedente de exposición, el cuadro clínico y las exploraciones complementarias son las bases del diagnóstico. En relación con el primero, la investigación debe ser intencionada, tanto en lo que se refiere a la actividad laboral como a los hábitos alimentarios. En los complementarios los datos más importantes son los hematológicos y la determinación de plomo

Tratamiento

En caso de intoxicación aguda (ingesta oral) el tratamiento se basa en las medidas de descontaminación digestiva habituales (vaciado gástrico, carbón y catártico), y en la intoxicación crónica, en la lógica suspensión de la fuente contaminante. En las intoxicaciones por plomo o sus compuestos inorgánicos debe decidirse si se aplica tratamiento quelante con EDTA cálcico disódico, penicilamina o dimercaprol (BAL), los cuales forman complejos inertes y estables con el plomo, que son excretados por la orina. En las intoxicaciones agudas o en las agudizaciones de intoxicaciones crónicas, en las que el enfermo esté sintomático o con signos de toxicidad biológica o, en caso de duda, con prueba de descarga positiva, debe instaurarse tratamiento quelante.

El de elección es el EDTA cálcico disódico. En todos los casos, y muy en particular en los niños, ha de tenerse la precaución de administrar, 4 h antes de iniciar esta terapéutica, 4 mg/kg de BAL por vía i.m. en dosis única. En intoxicaciones muy graves (encefalopatía) se administrarán hasta 80 mg/kg/día de EDTA (máximo 2 g/día) combinado con BAL, 4 mg/kg/4 h por vía i.m., durante 5 días.

Intoxicación por plantas

Suele tratarse de ingestas accidentales en niños o en pacientes con trastornos psiquiátricos. En ocasiones son consumidas con una finalidad culinaria o terapéutica errónea o buscando sus acciones psicotropas. También son posibles las reacciones de hipersensibilidad con las mismas, algunos ejemplos son: Atropa belladonna (belladona), Bryonia dioica (nueza), Nerium oleander (adelfa), Nicotiana tabacum (tabaco), Ricinus communis (ricino y palma de Cristo), entre otras.

Tabaco

La hoja de tabaco contiene nicotina en 2-4 %, nicotimina y nicoleína 1 metil 2 (3-piridil) pirrolixidina y una cantidad menor de nornicotina. La nicotina, alcaloide piridínico contenido en el tabaco, es un tóxico muy intenso; la dosis letal es de unos 0,6 g, provocando rápidamente convulsiones crónicas y muerte por parálisis respiratoria. En cantidades pequeñas actúa sobre los ganglios vegetativos. Solo aproximadamente el 30 % de la nicotina alcanza con el humo del cigarillo puro o del cigarro puro la boca del fumador. La mayor parte de la nicotina pasa directamente al aire, de forma que los que se hallan junto al fumador, especialmente en habitaciones pequeñas también deben fumar. En el humo del tabaco se han identificado, junto a la nicotina, unas 500 sustancias, que en parte, tienen importancia toxicológica. Se pueden dividir en 3 grupos:

1. Monóxido de carbono: su contenido en el humo del cigarrillo es de 1 a 3 %, en la pipa, de 2 % y en el cigarro puro, de 6 %. Dado que las cantidades de óxido de carbono que se asimilan son pequeñas, este gas no da lugar a intoxicaciones. En los muy fumadores aparecen concentraciones de 10 a 15 % de carboxihemoglobina o incluso más, las cuales en caso de esfuerzos intensos, de enfermedades cardíacas o de estancias en altitudes elevadas pueden tener consecuencias desagradables.
2. Gases y vapores irritantes, ante todo aldehídos y amoníaco: son responsables de la tos del fumador. Algunos componentes del humo del tabaco inhiben los movimientos ciliares. El número de afecciones de as vías respiratorias superiores es considerablemente mayor en los fumadores que en los no fumadores y contribuyen a la disminución de la vida en los fumadores intensos.
3. Alquitrán, arsénico y cromo, de carácter carcinógeno: en los individuos muy fumadores se hallan modificaciones metaplásicas de la mucosa bronquial, las cuales también se hallan presentes en caso de carcinoma bronquial. En el alquitrán del tabaco se encuentran otros carcinógenos (como benzpireno) y cocarcinógenos (fenoles).

Insecticidas

Los plaguicidas o pesticidas son un conjunto de productos utilizados para destruir, controlar o prevenir la acción de animales, vegetales o microorganismos perjudiciales para el hombre. Suelen clasificarse en diversos tipos, en función de su utilización principal (insecticidas, herbicidas, etc.). Hay 4 grupos principales de insecticidas: organofosforados, carbamatos, organoclorados y vegetales.

Insecticidas organofosforados

Son derivados del ácido fosfórico, que presentan una estructura química inestable y se hidrolizan con rapidez, razón por la cual, a diferencia de los organoclorados, no entrañan el riesgo de acumularse en el medio ambiente. Su toxicidad es muy variable, oscilando la dosis potencialmente letal por v.o. entre 10 mg para el paratión y 60 g para el malatión.

Los organofosforados son bien absorbidos por las vías cutáneomucosa, respiratoria y digestiva. Tienen un amplio volumen de distribución y son metabolizados en el hígado a través del citocromo P 450, generándose, en ocasiones, compuestos aún más tóxicos.

Mecanismo de acción. Tanto en el hombre como en los insectos, los insecticidas organofosforados causan una inhibición de la acetilcolinesterasa por fosforilación, lo que conduce a una acumulación del neurotransmisor acetilcolina en los receptores y a la consiguiente hiperestimulación y posterior interrupción de la transmisión nerviosa, que puede llevar, en casos graves, a la insuficiencia respiratoria y a la muerte. En el hombre, la acetilcolina se encuentra en las terminaciones posganglionares del parasimpático (receptores muscarínicos), en las sinapsis neuromusculares (receptores nicotínicos), en los ganglios simpáticos y parasimpáticos (receptores nicotínicos) y en el SNC. Todos los organofosforados son también IACE eritrocitaria (o colinesterasa verdadera) y de la colinesterasa plasmática y la hepática (o seudocolinesterasas), y aunque no se conocen repercusiones clínicas de este hecho, su monitorización permite establecer, con ciertas limitaciones, la gravedad de la intoxicación y el tiempo transcurrido desde la exposición al insecticida. También inhiben la esterasa neurotóxica, una enzima que se ha relacionado con la neuropatía retardada.

Cuadro clínico

La clínica dependerá del tipo de organofosforado, de la vía de entrada, de la dosis y de la susceptibilidad individual; los casos más graves suelen deberse a la ingesta del pesticida. Tras la exposición aguda, el cuadro clínico es consecuencia de la acumulación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, presentándose trastornos del ritmo cardíaco, el coma convulsivo y la insuficiencia respiratoria, los cuales son posibles causas de muerte de estos.

Síntomas muscarínicos. Aumento de la secreción bronquial y broncoconstricción, sudación, salivación y lagrimeo, náuseas, vómitos, diarrea y cólico intestinal, incontinencia urinaria y fecal, bradicardia, hipotensión y bloqueos de conducción, miosis y visión borrosa.

Síntomas nicotínicos. Fasciculaciones de la musculatura estriada, debilidad muscular, parálisis y calambres, taquicardia e hipertensión, hiperglucemia, palidez, midriasis (muy infrecuente). Nicotínicos centrales Cefalea, vértigos, inquietud y ansiedad, falta de concentración, confusión y psicosis, temblor, ataxia y disartria, hipotensión, depresión respiratoria, convulsiones y coma.

Otras manifestaciones. Pancreatitis y manifestaciones clínicas tardías o crónicas como la neuropatía periférica y los trastornos de la conducta, la memoria o el estado de ánimo, que pueden aparecer a las 2 o 3 semanas de la exposición, y cuyo mecanismo patogénico se relaciona con la inhibición de la esterasa neurotóxica, y que tampoco responden a la atropina ni a las oximas. La recuperación puede tardar meses o años y ser incompleta.

Tratamiento

Medidas de soporte y descontaminación. Cuando los signos muscarínicos comprometen la ventilación (hipersecreción bronquial, broncospasmo), debe utilizarse atropina en cantidad suficiente (1 mg cada 2 o 3 min, en caso necesario) para que mejoren estos signos o hasta que aparezcan los de la intoxicación atropínica; idealmente la atropina debiera administrarse por vía i.v., con monitorización electrocardiográfica y corrigiendo previamente la hipoxemia. El uso de atropina está justificado en el ambiente extrahospitalario y durante el traslado del enfermo. La oxigenoterapia está siempre indicada, si se objetiva insuficiencia respiratoria, y si predomina la hipoventilación, se recurrirá a la asistencia respiratoria mecánica.

El diazepam es capaz de contrarrestar algunas manifestaciones del SNC que no resuelve la atropina, en particular la ansiedad y las convulsiones, y puede utilizarse a la dosis de 5 a 10 mg por vía i.v. lenta, que puede ser repetida. La descontaminación es muy importante para reducir la dosis absorbida; cuando la vía de entrada es cutánea, debería iniciarse en el medio extrahospitalario mediante la retirada de toda la ropa que lleve el enfermo en el momento de la exposición,

y el lavado de la piel con agua jabonosa templada y un poco de etanol, medida que se repetirá 2 o 3 veces más cuando el enfermo esté en el hospital.

Disminución de la absorción. En los casos necesarios, hay que recordar la desimpregnación cutánea. Tras la ingesta de un insecticida organofosforado debe procederse al vaciado gástrico, siendo de elección el lavado gástrico, ya que se han descrito rápidas pérdidas de conciencia. El carbón activado también está indicado en las dosis convencionales y se aconseja el uso de purgantes, excepto si existen diarreas espontáneas.

Antídotos. Se dispone de 2 antídotos, la atropina y las oximas. La atropina revierte el cuadro muscarínico, al bloquear competitivamente la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. La dosis inicial en el adulto es de 1 mg por vía i.v., que se repite, por lo menos, cada 5 min hasta que desaparecen los signos muscarínicos y/o aparecen signos de atropinización, es decir, midriasis, taquicardia, enrojecimiento facial y boca seca, o de intoxicación atropínica, como fiebre y delirio; la atropina puede administrarse por vía i.m. o, en casos graves, en perfusión i.v. continua mientras persistan o recidiven los signos muscarínicos. La atropina carece de efectos sobre los receptores nicotínicos y sobre la reactivación de las colinesterasas, por lo que su uso aislado es, generalmente, insuficiente.

Aumento de la eliminación. Los insecticidas organofosforados tienen un amplio volumen de distribución, y se eliminan fundamentalmente por metabolización hepática. No está justificado el uso de técnicas de depuración renal o extrarrenal.

Insecticidas carbamatos

Es un conjunto de compuestos que inhiben transitoriamente la acetilcolinesterasa y que tienen un amplio margen entre la dosis que produce síntomas y la que provoca la muerte. Pueden absorberse a través de las vías respiratorias, el TGI y, con mayor dificultad, la piel. Se eliminan por metabolización hepática.

Mecanismo de acción. Al igual que los organofosforados, los carbamatos inhiben las colinesterasas. Sin embargo, la unión de los carbamatos a la colinesterasa es molecularmente más inestable, reactivándose en forma espontánea con rapidez. Por ello, la duración de su acción es más corta y su toxicidad más baja; además, cruzan muy mal la barrera hematoencefálica, por lo que las manifestaciones colinérgicas centrales son mínimas o están ausentes.

Cuadro clínico

Depende de su toxicidad intrínseca, de la dosis y de la vía de absorción, siendo superponible al descrito para los organofosforados en relación con los efectos muscarínicos y nicotínicos periféricos, pero de menor intensidad y duración. En principio, no provoca manifestaciones del SNC.

Laboratorio. De modo orientativo se considera que en la intoxicación aguda, las manifestaciones clínicas aparecen cuando ya más de 50 % de la actividad colinesterásica eritrocitaria está inhibida; en los casos leves, la colinesterasa sérica desciende entre 50 y 80 %, en los casos moderados de 80 a 90 %, y en los casos graves más de 90 %.

Etilenglicol

Suele emplearse como disolvente y anticongelante en los radiadores de automóviles, y son estos productos los que usualmente se ven implicados en los casos de intoxicación. El cuadro clínico característico de la intoxicación aguda consiste en depresión del nivel de conciencia (desde estupor hasta coma), insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica con hiato aniónico elevado debido a la producción de diversos ácidos y cristaluria por oxalato cálcico, que explica la insuficiencia renal.

El tratamiento consiste en la administración de bicarbonato sódico por vía i.v. para corregir la acidosis metabólica descompensada y en la administración de etanol con el fin de inhibir competitivamente el metabolismo del etilenglicol y reducir la formación de metabolitos. Resulta también eficaz la hemodiálisis, como ocurre con otros alcoholes, con lo que se eliminan el etilenglicol no metabolizado y los metabolitos ácidos.

Venenos animales

Venenos de serpientes. Tienen diferente composición, junto a considerables cantidades de enzimas, contienen polipéptidos en proporciones variables. Las enzimas son esterasas, proteasas, oxidasas y hialuronidasa. Las manifestaciones clínicas son debidas a un aumento de la coagulación sanguínea y a las acciones necrotizantes, hemolíticas y neurotóxicas, se liberan mediadores como bradiquinina e histamina, generando una hipotensión intensa, y se puede producir una acción curariforme, es decir parálisis de la musculatura respiratoria.

Venenos de avispas, escorpiones y otros insectos: Estos venenos contienen grandes cantidades de serotonina, lo cual produce mucho dolor, además de histamina y acetilcolina y en ocasiones péptidos como la melitina y opanina que se encuentran en el veneno de abejas.

Medicamentos

El fármaco original o primero que se administra al sujeto a menudo es la forma química que produce el

efecto terapéutico deseado. Del mismo modo, los efectos tóxicos de los productos medicamentosos suelen deberse a acciones nocivas de ese fármaco original. Sin embargo, dichas manifestaciones perjudiciales de los medicamentos (así como sus efectos terapéuticos) y otras sustancias químicas pueden ser causadas por metabolitos producidos por enzimas, luz o especies de oxígeno reactivo.

Metabolitos tóxicos. En el caso de muchas sustancias químicas, sus metabolitos son los que generan toxicidad. Casi todos los insecticidas organofosforados son biotransformados por el sistema de citocromo P450, y así producen su toxicidad, por ejemplo, el paratión es biotransformado en paraoxon, un metabolito estable que se liga a la colinesterasa y la inactiva. Algunos metabolitos que no son químicamente estables se denominan intermediarios reactivos, un ejemplo es el metabolito del acetaminofén, de enorme reactividad que se une a nucleófilos como el glutatión, si este se agota, el metabolito reactivo se une a macromoléculas celulares, y por este mecanismo el acetaminofén daña los hepatocitos.

Tipos de reacciones tóxicas. Los efectos tóxicos de los fármacos pueden clasificarse en farmacológicos, patológicos o genotóxicos (alteraciones del ADN), y su incidencia y gravedad guarda relación con la concentración de la sustancia química tóxica en el organismo. Un ejemplo de efecto tóxico famacológico es la depresión excesiva del SNC causada por barbitúricos, uno patológico, el del daño hepático por acetaminofén, y de efecto genotóxico, una neoplasia producida por una mostaza nitrogenada.

La mayoría de las intoxicaciones agudas farmacológicas se deben a la ingesta de fármacos con efecto sedante e hipnótico. Entre ellos se encuentran varios grupos terapéuticos utilizados en la práctica clínica, como ansiolíticos, relajantes musculares y anticonvulsivantes (BZD, barbitúricos y meprobamato). Todos pueden producir depresión generalizada del SNC y del centro respiratorio. El grado de afectación neurológica dependerá de la cantidad ingerida y la tolerancia del paciente al fármaco.

Todos los medicamentos pueden ver aumentada su acción tóxica por efecto sinérgico con otros psicofármacos o por la ingesta simultánea de etanol. Debido al deterioro neurológico se producen con facilidad alteraciones respiratorias por atelectasias, broncoaspiración del contenido gástrico y, en ocasiones, edema pulmonar no cardiogénico. Pueden determinar hipotensión por efecto neurológico central, por depresión miocárdica o por vasodilatación periférica. La acidosis, la hipercapnia y la hipoxemia que puedan producirse son causa de arritmias. La inmovilización prolongada ocasionada por la depresión neurológica puede provocar lesiones cutáneas en forma de ampolla o flictena, neuropatías periféricas por compresión y rabdomiólisis.

Son muchos los cuadros clínicos que producen, por lo que es necesario tener en cuenta en todo momento el diagnóstico diferencial dados los signos vitales del paciente y el estado del SNC (Tabla 35.4).

Tabla 35.4 Diagnóstico diferencial de las intoxicaciones basada en estado fisiológico determinado por signos vitales y actividad del sistema nervioso central

Excitación	Depresión	Desorientación	Normal
Síndrome simpáticomomémico	**Síndrome simpáticolítico**	**Asfixiantes**	**Agentes de absorción lenta**
Anfetaminas	Alfabloqueadores	Monóxido de carbono	Carbamacepina
Broncodilatadores (beta 2 ago)	IECAs	Cianuro	Digitálicos
Cafeína	Antiarrítmicos	Sulfuro de hidrógeno	Salicilatos
Cocaína	Antidepresivos tricíclicos	Gases inertes	
Descongestionantes (alfa adrenérgicos agonistas)	Betabloqueadores	Vapores irritantes	
	Bloqueadores canales del calcio	Metahemoglobinemia	
Alcaloides de la Ergot	Clonidina		
IMAO	Descongestionantes (imidazolinas)		
Teofilina			
Hormonas tiroideas	Digitálicos		

Tabla 35.4. Continuación

Excitación	Depresión	Desorientación	Normal
Síndrome anticolinérgico	**Síndrome colinérgico**	**Síndrome neurológico**	**Agentes de distribución lenta**
Antidepresivos tricíclicos	Betanecol	Didulfiram	Digitálicos
Antihistamínicos	Insecticidas	Isoniacida	Metales pesados
Antiparkinsonianos	Carbamatos	Extrapiramidalismo	Litio
Alcaloides belladona	Piridostigmina	Síndrome neurolético maligno	Salicilatos
Midriáticos tópicos	Organofosfatos	Estricnina	
Orfenadina	Fisostigmina	Hidrocarburos volátiles inhalados	
Fenotiazinas	Pilocarpina		
Síndrome alucinógeno	**Síndrome opioide**	**Agentes que actúan en la membrana**	**Agentes con activación metabólica**
LSD y sus análogos	Analgésicos	Amantadina	Acetaminofen
Marihuana	Antiespasmódicos	Antiarrítmicos	Cloranfenicol
Fenciclidina	Heroína	Antidepresivos	Etilenglicol
Mescalina	Opio	Betabloqueadores	L-tiroxina
		Metales pesados	Metanol
		Anestésicos locales	
		Litio	
Síndrome de retirada	**Síndrome hipnosedante**	**Acidosis metabólica**	**Inhibición de vías metabólicas**
Antidepresivos	Alcohol		
Betabloqueadores adrenérgicos	Anticonvulsivantes	Cetoacidosis alcohólica	Disulfiram
Clonidina	Barbituratos	Etilenglicol	Inhibidores de síntesis de hormonas tiroideas
Etanol	Benzodiacepinas	Metanol	IMAO
Opioides	Bromo	Metformin	Salicilatos
Hipnosedantes	Hidrocarburos	Paraldehído	
	Glutetimida	Salicilatos	
	Relajantes musculares	Sulfato	
		Tolueno	
			Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos
			Antivirales
			Anticancerígenos
			Inmunosupresores
			Podofilina

Algunas intoxicaciones especiales

Benzodiazepinas

Constituyen un amplio grupo farmacológico derivado del núcleo 1,4-BZD. Ampliamente difundidas y utilizadas como ansiolíticos, relajantes, tranquilizantes y anticonvulsionantes, han reemplazado a los barbitúricos como causa más frecuente de intoxicaciones agudas farmacológicas.

Afortunadamente sus efectos tóxicos suelen ser moderados y los accidentes mortales son excepcionales, siempre que no se asocien a otros tóxicos. Las BZD actúan incrementando los efectos inhibidores del neurotransmisor GABA en el SNC. Farmacológicamente muestran una unión a las proteínas plasmáticas de 99 % y un volumen de distribución aparente de 0,95 a 2 L/kg. La metabolización hepática determina la producción de metabolitos activos, excepto el triazolam y el midazolam, que son eliminados por vía renal de forma lenta, pudiendo durar varios días la excreción por la orina. El 5 % de los metabolitos activos se eliminan inalterados por vía renal. El t ½ es muy variable dentro del amplio número de sustancias que comprenden las BZD. Se considera que la ingesta de 15 a 20 dosis terapéuticas determina la depresión neurológica generalizada, manifes-

tada en forma de somnolencia, diplopía, ataxia, disartria, hiporreflexia y coma. Si se supera 100 veces la dosis terapéutica se añaden efectos cardiovasculares, como hipotensión. Puede producirse depresión del centro respiratorio, si bien no es frecuente ni grave, que origina hipoventilación alveolar, hipoxemia y acidosis mixta. La asociación de etanol en un intento de suicidio con BZD es frecuente y potencia los efectos neurológicos. Otro factor a considerar es la edad, ya que cuanto mayor es esta, más lenta es la metabolización y mayor el efecto neurológico.

Entre las medidas terapéuticas se incluyen la vigilancia respiratoria, neurológica y cardiocirculatoria y el tratamiento de las alteraciones que hayan surgido en dichas áreas; la hipotensión se corrige fácilmente con el aporte de volumen i.v. El vaciado gástrico y el carbón activado por vía digestiva deben indicarse en las primeras horas posingesta. El flumazenilo es el antídoto específico, ya que actúa como un antagonista competitivo con alta afinidad por los receptores de las BZD. Está indicado para revertir el coma, en bolos de 0,25 mg/min por vía i.v. Habitualmente se obtiene respuesta con 0,25 o 1 mg, pero con frecuencia se debe repetir la dosis, puesto que tiene un t ½ más corto (20 a 45 min) que las BZD, o indicar una perfusión i.v. de 0,25 mg/h. Como efectos secundarios puede producir un síndrome de abstinencia si existe utilización crónica de BZD y desencadenar un cuadro convulsivo en pacientes epilépticos. La diuresis forzada y las técnicas dialíticas no son efectivas para incrementar la eliminación de BZD; la hemoperfusión sí puede incrementarla, pero no es un método indicado puesto que la gravedad que entrañan estas intoxicaciones no lo requiere y, además, porque pueden ser tratadas con su antídoto.

Barbitúricos

La clasificación en barbitúricos de acción ultracorta (tiopental), corta (pentobarbital), media (butabarbital) y prolongada (fenobarbital) es útil en toxicología, ya que permite matizar las posibilidades terapéuticas de estas intoxicaciones, debido a las propiedades farmacocinéticas de los distintos grupos, y calificar la gravedad de la intoxicación, puesto que los de acción corta producen situaciones de *shock* y fallo respiratorio con mayor facilidad. Se considera letal la ingesta de 2 a 3 g de butabarbital o pentobarbital y de 6 a 10 g de fenobarbital. La tolerancia es un fenómeno importante, puesto que posibilita que con dosis tóxicas pueda existir un nivel de conciencia normal o bien que niveles plasmáticos terapéuticos determinen una situación de coma. El t ½ se ve afectado por las dosis tóxicas, ya que se produce una inducción enzimática. El volumen de distribución de los distintos barbitúricos oscila entre 0,6 y 2,6 L/kg. La rapidez de acción está asociada a la mayor liposolubilidad y, por consiguiente, a una mayor facilidad para distribuirse en el cerebro. Los de acción corta son metabolizados en el hígado, y los de acción prolongada son eliminados en mayor proporción por vía renal.

Los barbitúricos actúan deprimiendo el SNC. Las pupilas pueden ser normales, mióticas o midriáticas y con escasa respuesta a la luz. Los reflejos pueden quedar abolidos. El mayor peligro radica en la depresión del centro respiratorio, determinando hipoventilación alveolar. Pueden asociar depresión miocárdica, dilatación vascular periférica, reducción del retorno venoso y, por todo ello, hipotensión y *shock*. Tienen capacidad para inducir un edema agudo de pulmón no cardiogénico. La hipotermia es otra manifestación frecuente en estas intoxicaciones. Deprimen la motilidad gastrointestinal, alargando el tiempo de absorción de la dosis ingerida.

El tratamiento comprende las medidas de vaciado gástrico, la administración de carbón activado por vía digestiva y en dosis repetidas cada 4 h y todas las medidas de apoyo general y corrección de las alteraciones orgánicas detectadas.

Meprobamato

Las intoxicaciones por este fármaco, con capacidad hipnosedante, miorrelajante y anticonvulsionante, son poco frecuentes por su reducida utilización clínica actual. Son tóxicas las ingestas de 4 a 10 g y letales las de 12 a 40 g. Niveles plasmáticos superiores a 100 mg/L determinan un coma profundo.

La ingesta de dosis tóxicas puede producir conglomerados gástricos, capaces de determinar una absorción prolongada del fármaco. La hipotensión por reducción de las resistencias vasculares sistémicas y el edema agudo de pulmón se imbrican fácilmente con una depresión neurológica.

En intoxicaciones graves (niveles plasmáticos superiores a 10 mg/L) puede estar indicada la hemoperfusión como técnica depurativa extrarrenal.

Antidepresivos cíclicos

Son los fármacos más prescritos en el tratamiento de la depresión, y su amplia difusión ha determinado que sean fácilmente utilizados en el intento de suicidio. Se pueden clasificar en tricíclicos (imipramina, desipramina, amitriptilina, protriptilina, nortriptilina, trimipramina y doxepina), tetracíclicos (maprotilina y mianserina) y bicíclicos (viloxazina y zimeldina) o de segunda generación. La tercera generación (fluoxetina y zimelidina) se caracteriza por su capacidad de inhibir la recaptación de la serotonina (5 HT).

Son antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos de la acetilcolina y también de los receptores histamínicos H 1 y H 2. A dosis terapéuticas tienen una absorción rápida por el tracto intestinal. El volumen de distribución es superior a 11 L/kg y tienen una amplia unión a las proteínas plasmáticas y tisulares. La destoxificación es predominantemente hepática. Una mínima cantidad (4 a 5 %) se elimina por la vía gástrica y biliar. Los metabolitos inactivos se eliminan por el riñón.

Ingestas de 10 a 20 mg/kg son tóxicas, y graves las de 20 a 40 mg/kg. Producen una acción sistémica anticolinérgica: midriasis, visión borrosa, sequedad de mucosas, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria y temblores. A dosis importantes producen disartria, hiperreflexia, rigidez extrapiramidal, mioclonías, ataxia, coma, depresión respiratoria, liberación de reflejos plantares y convulsiones. Si no se hallan asociados otros psicofármacos, el coma suele durar menos de 8 h. Entre 50 y 90 % de los pacientes, según diversas series, presentan depresión neurológica. El cuadro clínico neurológico puede ser un coma con presencia de reflejos plantares y ausencia de reflejos del tronco cerebral. Puede asociarse hipotermia, hipoxia, depresión respiratoria (30 a 70 %), acidosis metabólica e hipopotasemia.

Las arritmias y alteraciones electrocardiográficas son frecuentes (57 a 80 %) y determinantes de gravedad. Suelen producirse dentro de las 12 h posteriores a la ingesta, habiéndose descrito arritmias varios días después. Son tóxicos miocárdicos directos por su efecto estabilizante de las membranas celulares. Pueden producirse arritmias auriculares, nodales y ventriculares, prolongación del segmento PR, del QRS y del intervalo QT y depresión de la onda T en el ECG. Se considera que tienen un riesgo de mortalidad hospitalaria, debida a cardiotoxicidad y depresión respiratoria, de alrededor de 2,6 %. Una duración del QRS superior a 0,10 s se correlaciona con una mayor producción de arritmias y convulsiones.

La indicación de vaciado gástrico puede prolongarse hasta 12 h después de la ingesta por el enlentecimiento gastrointestinal anticolinérgico. Está indicado el carbón activado por v.o. en dosis repetidas. Debe monitorizarse el ECG durante las primeras 24 h, aplicar todas las medidas de apoyo y corrección generales, normalizar las alteraciones hidroelectrolíticas y evitar la acidosis.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

Como agentes toxicológicos, estos fármacos pueden formar parte de una intoxicación aguda y matizarla, debido a sus efectos farmacológicos. Inhiben de forma irreversible la monoaminoxidasa (MAO), una o las dos isoenzimas (A y B) que la constituyen, determinando una inhibición de la desaminación de las aminas biógenas (noradrenalina, serotonina y dopamina). A pesar de ser metabolizados en el hígado y tener un t ½ corto (3,5 h), sus efectos biológicos pueden persistir durante unas 2 semanas.

Son graves las ingestas superiores a 2 mg/kg. Con un retraso de 12 a 18 h, puede aparecer la sintomatología: ansiedad, temblores, sudación, palpitaciones, enrojecimiento facial, taquicardia y taquipnea. En casos graves se puede asociar hipertensión e incluso shock, bradicardia y asistolia. La asociación con un simpaticomimético, antidepresivo cíclico, metildopa, guanetidina o tiramina (quesos, vino tinto, cerveza, higos y embutidos) puede desencadenar una crisis hipertensiva. También puede producirse una depresión del sensorio, temblores, mioclonías, convulsiones e hipertermia. El diagnóstico es clínico. El tratamiento consistirá en las medidas generales de apoyo y la extracción del tóxico de la vía digestiva.

Fenotiazinas

Es el grupo de neurolépticos o tranquilizantes mayores más utilizado en el tratamiento de las psicosis. Su efecto tóxico está ligado a los efectos sobre el SNC, el SNA y el sistema extrapiramidal. Bloquean los receptores dopaminérgicos, histamínicos, α_1 y α_2 adrenérgicos, muscarínicos y serotoninérgicos. El volumen de distribución es de 20 L/kg y la unión a las proteínas plasmáticas de 90 a 99 %. Se acumulan en el tejido adiposo y se metabolizan en el hígado, eliminándose solo 1 % sin transformación por vía renal.

En el adulto, la ingesta superior a 5 g produce depresión neurológica central: sedación, desorientación, agitación paradójica y coma. Puede haber signo de Babinski, discinesias y opistótonos. A nivel periférico aparecen palidez, estreñimiento, retención urinaria, hipotensión, síncope, hipotermia y broncospasmo. También se han descrito taquiarritmias y trastornos de la conducción AV, prolongación del intervalo QT y del segmento PR y depresión de la onda T en el ECG, depresión miocárdica, vasodilatación periférica, inhibición de los reflejos presores y paro cardíaco. En las intoxicaciones graves puede haber depresión respiratoria asociada. Es frecuente la asociación con otros psicofármacos y con etanol.

Se considera que son intoxicaciones menos importantes que las producidas por ADT. En 50 % de los casos hay alteraciones electrocardiográficas. No existe correlación entre los niveles plasmáticos de fenotiazinas y la gravedad clínica de la intoxicación.

El tratamiento consiste en la corrección de las alteraciones generales y en medidas de apoyo. Para las convulsiones está indicada la administración de diazepam, barbitúricos o hidantoínas. Hay que intentar evitar los vasopresores y, si son necesarios, administrar alfamiméticos. Están indicados el vaciado gástrico, incluso tras un intervalo prolongado, por el efecto vagolítico, y el carbón activado. Las técnicas de depuración renal y extrarrenal no son de utilidad.

Se debe diferenciar la intoxicación por fenotiazinas del síndrome neuroléptico maligno, en el que hay rigidez muscular generalizada, hipertermia, taquicardia, taquipnea, letargo y coma. Se puede producir sin sobredosis, en el contexto de un tratamiento con neurolépticos, y se asocia a una mortalidad de 30 %.

Salicilatos

Las intoxicaciones agudas en el adulto por estos analgésicos representan menos de 10 % de las intoxicaciones farmacológicas, y llevan asociadas de 1 a 7 % de mortalidad. Determinan un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, con incremento del consumo de oxígeno y de glucosa, y de la producción de piruvato, lactato y cuerpos cetónicos. Producen estimulación directa del centro respiratorio de forma temprana y, de forma tardía, depresión respiratoria. En los adultos predomina el efecto respiratorio determinante de una alcalosis respiratoria.

La metabolización es hepática, con un t ½ de 2 a 4,5 h, que asciende a 18 a 36 h en las intoxicaciones. El volumen de distribución es de 0,1 a 0,2 L/kg Se considera grave la ingesta de 0,2 a 0,5 g/kg. Puede producirse intoxicación por absorción cutánea con la utilización de linimentos que contengan metilsalicilato.

El cuadro clínico comprende: taquipnea, visión borrosa, acufenos, enrojecimiento facial, náuseas, vómitos, molestia epigástrica, delirio, hiperpirexia y depresión neurológica; el coma es infrecuente en adultos. En la analítica aparece alcalosis respiratoria y, más tardíamente, acidosis metabólica. La alcalosis respiratoria produce un incremento de la eliminación urinaria de bicarbonato, sodio, potasio y agua, que provoca deshidratación. En niños es frecuente una hipoglucemia asociada. Grandes dosis de salicilatos pueden interferir en la producción de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, determinando hipoprotrombinemia y elevación de las transaminasas. Se han descrito hipotensión, insuficiencia renal por bloqueo tubular al depositarse salicilatos y edema pulmonar no cardiogénico.

La salicilemia ayuda a corroborar el diagnóstico e indicar el tratamiento. El lavado gástrico y el carbón activado oral pueden utilizarse, incluso pasadas las 24 h de la ingesta, en intoxicaciones graves con preparados micronizados, ya que se producen conglomerados al precipitar en el pH gástrico, pudiendo requerir gastroscopia para su extracción. Deben corregirse la acidosis metabólica, la deshidratación, la diselectrolitemia, la hipoglucemia y los factores de la coagulación. La diuresis forzada alcalina está indicada cuando en situaciones clínicas graves se objetiva una salicilemia de 50 a 100 mg/dL, se considera que es principalmente la alcalinización la que determina un incremento en la eliminación renal que puede reducir la cifra plasmática a la mitad en 6 h. La hemodiálisis y la hemoperfusión están indicadas, si la salicilemia supera los 100 mg/dL y se prefiere la diálisis, ya que permite la normalización del medio interno.

Paracetamol

Es un metabolito de la fenazetina, que posee un elevado potencial tóxico. La absorción en el TGI es rápida, se metaboliza en el hígado y solo l 4 % se elimina por vía renal. La principal metabolización es por sulfatoconjugación y glucuronoconjugación, siendo atóxicos los metabolitos; una pequeña porción es oxidada por el citocromo P 450, con producción de metabolitos intermedios (n-acetil-p-benzoquinonimina) que son citotóxicos, pero que en dosis terapéuticas son conjugados con glutatión formando ácido mercaptopurínico que es inocuo.

En caso de sobredosis, se produce un elevado consumo de glutatión y una acumulación de los metabolitos tóxicos con capacidad para lesionar primordialmente el hígado, produciendo una necrosis centrolobulillar. También puede producirse necrosis tubular renal y, en mucha menor proporción, pancreatitis.

El paracetamol tiene un volumen de distribución de 0,7 a 1 L/kg y se une a las proteínas plasmáticas en 25 a 50 %. El t ½ es de 2 a 3 h, superior a 4 h si hay hepatotoxicidad y supera las 12 h en el coma hepático. En el adulto son graves las ingestas a partir de 0,2 g/kg y son menos tóxico en los niños. Existe un factor de susceptibilidad individual relacionado con la edad, la dieta, el estado nutricional y la ingesta concomitante de otros fármacos. El 20 % de los pacientes con niveles plasmáticos tóxicos no desarrollan hepatotoxicidad. La literatura anglosajona considera que 15 % de las intoxicaciones alcanzan niveles tóxicos, 8 % desarrollan lesión hepática y de 1 a 2 % insuficiencia hepática. Las sustancias que determinan inducción enzimática (barbitúricos y etilismo crónico) incrementan la toxicidad, mientras que cualquier descenso en la velocidad de metabolización del paracetamol (por ejemplo, etilismo agudo) ejerce un efecto protector.

La clínica inicial, si está presente, es en general leve y fundamentalmente digestiva (náuseas, vómitos y dolor abdominal), aunque su presencia no se considera un criterio de gravedad. La toxicidad hepática se puede manifestar, clínica y analíticamente, a las 36 o 48 h de la ingesta, progresando en intensidad. A grandes dosis pueden aparecer taquicardia, hipotensión, arritmias, vasodilatación periférica y shock, por lesión directa del miocardio.

Es necesario conocer los niveles plasmáticos de paracetamol, entre las primeras 4 y 24 h posteriores a la ingesta, para determinar la gravedad e instaurar el tratamiento. Están indicados el lavado gástrico y el carbón activado, administrados de forma temprana. La terapéutica específica es la N-acetil-cisteína, que actúa como precursor del glutatión, restaurando sus niveles. Si la concentración plasmática de paracetamol, pasadas 4 h de la ingesta, es superior a 300 mg/L o de 150 a 300 mg/L y el $t_{½}$ es superior a 4 h, está indicado el antídoto. Se cree que al cabo de 12 h tiene una efectividad muy reducida, por lo que es cuestionable su administración, mientras que a las 24 h muy probablemente es inefectivo. Si no se conoce el tiempo de ingesta ni la dosis, debe instaurarse el tratamiento con el antídoto. Se administran por vía i.v. 300 mg/kg de N-acetilcisteína en 20 h (150 mg/kg en 15 min, 50 mg/kg en 4 h y 100 mg/kg en 16 h, disueltos en solución de dextrosa a 5 %). La v.o. también puede utilizarse, pero está dificultada por la sintomatología digestiva e inutiliza la indicación de carbón activado oral (140 mg/kg inicialmente y luego 70 mg/kg cada 4 h durante 68 h). Aunque son infrecuentes, puede producir reacciones anafilácticas al administrarla por vía i.v.

Teofilina

Su toxicidad está estrechamente relacionada con los niveles plasmáticos y son tóxicos los niveles superiores a 20 mg/mL (toxicidad moderada de 40 a 100 mg/mL, y grave con más de 100 mg/mL). Determina irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor abdominal, arritmias y convulsiones, incluso sin sintomatología acompañante. Con frecuencia se asocia a hipopotasemia. En el tratamiento son útiles las técnicas de vaciado gástrico y, sobre todo, el carbón activado en dosis repetidas, incrementando su eliminación en el territorio intestinal. La hemoperfusión es el método de depuración extrarrenal de elección en las intoxicaciones graves.

Digoxina

Los niveles terapéuticos son de 0,5 a 2,5 ng/mL y, a partir de 3 ng/mL, son tóxicos. La ingesta superior a 2 mg puede determinar una grave intoxicación, con vómitos, alucinaciones, agitación, visión borrosa, escotomas, fotofobia, hiperpotasemia y arritmias. Puede desencadenar cualquier tipo de arritmia, siendo las más frecuentes el bigeminismo, las taquicardias ventriculares y las alteraciones de la conducción. El tratamiento consiste en corregir los trastornos electrolíticos acompañantes, practicar el vaciado gástrico, administrar carbón activado oral y tratar las arritmias (difenilhidantoína, lidocaína y amiodarona). La procainamida, la quinidina y el propranolol pueden potenciar bloqueos AV y deprimir el miocardio. Las bradiarritmias graves pueden ser tributarias de atropina y marcapasos. No son útiles las técnicas depurativas por el elevado volumen de distribución (5 a 7 L/kg). En casos graves (edad avanzada, hiperpotasemia superior a 6 mEq/L, bloqueo AV avanzado, nivel plasmático superior a 15 ng/mL, taquicardia ventricular) que no respondan a los tratamientos expuestos, está indicada la administración de anticuerpos incompletos específicos (fragmentos Fab); al ser incompletos, estos reducen su capacidad antigénica, ya que se obtienen del carnero. El complejo digoxina-anticuerpo se elimina por vía renal. Se considera que 48 mg de anticuerpo específico neutralizan 1 mg de digoxina. Se recomiendan 480 mg, si la dosis no es conocida. La obtención del antídoto específico de la digoxina se debe realizar a través de un centro especializado.

Litio

El carbonato de litio, utilizado en el tratamiento de las psicosis maníaco-depresivas, tiene un margen terapéutico muy estrecho (niveles terapéuticos de 0,7 a 1,3 mEq/L; toxicidad con niveles superiores a 1,5 mEq/L). No se une a las proteínas plasmáticas y posee un reducido volumen de distribución de 0,6 L/kg. Suele existir poca correlación entre la clínica y los niveles plasmáticos. Provoca ataxia, depresión del nivel de conciencia, disartria, rigidez, hiperreflexia, coma, convulsiones y poliuria por falta de respuesta renal a la HDA. En el ECG simula una hipopotasemia: depresión de la onda T y del segmento ST y presencia de onda U. El tratamiento, además de las medidas generales de soporte y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, incluye el vaciado gástrico temprano, pero no la administración de carbón activado oral (no sirve con sustancias con carga eléctrica). La diuresis forzada neutra requiere un riguroso control, siendo la hemodiálisis la técnica extractiva extrarrenal de elección en los casos graves.

Isoniacida

Posee un bajo volumen de distribución de 0,6 L/kg y una baja unión a las proteínas plasmáticas (10 %).

Es acetilada en el hígado y se elimina por vía renal. Determina una elevada eliminación renal de la piridoxina (vitamina B 6) y un bloqueo en la producción del neurotransmisor GABA e induce un cuadro convulsivo. Además, bloquea el paso de lactato a piruvato y produce una acidosis láctica, con elevación del hiato aniónico. El tratamiento consiste en corregir la acidosis metabólica con bicarbonato sódico y las convulsiones con piridoxina (1 g por gramo estimado de dosis ingerida; si esta es desconocida, 5 g) cada 5 a 20 min y anticonvulsivantes.

Prevención de las intoxicaciones

El envenenamiento es una enfermedad prevenible. La población adulta que se expone accidentalmente debe ser instruída al respecto del uso seguro de los medicamentos y químicos, los prescriptores y población en general requieren educación y esfuerzos especiales en cuanto a errores de dosis y de administración. Por otra parte, el mayor acercamiento al problema, en niños y pacientes con sobredosis intencionales es limitarles el acceso al tóxico, y los pacientes psiquiátricos deben tener el mayor apoyo y atención para su patología.

Bibliografía

Bonet, R. (1998): Manual toxicológico de productos fitosanitarios para uso sanitario. Grafur S.A. Madrid. 433.

Centro Nacional de Toxicología. Series Cronológicas. Estadística.

Christopher, H.L., H. Frederick y Jr. Lovejoy (1998): "Illnesses due to poisons, drug overdosage and envenomation". En: Harrison´s Principles of Internal Medicine, Editorial McGraw-Hill, New York, 14th ed., pp. 2523-44.

Colectivo de autores (2000): Plantas tóxicas. Editorial Capitán San Luis, La Habana.106-8.

Curtis, D.K. (1998): "Principios de toxicología y tratamiento de la intoxicación". En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, México, DF. 9na. ed., pp. 69-83.

Farreras-Rozman. Medicina Interna. Sección 18. "Toxicología" 13 ed. Edición en CD-ROM, 2587-2619.

Kuschinsky, G. y H. Lullmann (1967): Manual de farmacología Instituto del Libro, La Habana, 3ra ed.

Siglas y abreviaturas empleadas

3'5'monofosfato cíclico de adenosina (AMPc).
5 hidroxitriptamina o serotonina (5HT).
Accidente vascular encefálico AVE).
Accidentes isquémicos transitorios (AIT).
Acetilcolina (ACh).
Ácido acetil salicílico (ASA).
Ácido deltaminolevulínico (ALA).
Ácido deltaminolevulínico-deshidrasa (ALA-D).
Ácido desoxirribonucleico (ADN).
Ácido epsilon aminocapróico (EACA).
Ácido gamma amino butírico (GABA).
Ácido N- acetil murámico (NAM).
Ácido paraamino benzoico (PABA).
Ácido ribonucleico (ARN).
Acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT 2).
Activador hístico del plasminógeno (tPA).
Actividad simpática intrínseca (ASI).
Acute infarction ramipril efficacy (AIRE).
Adenosin desaminasa (ADA).
Adenosin trifosfato (ATP).
Adenosina monofosfato cíclico (AMPc).
Agente antifibrinolítico (EAC)
aminas simpaticomiméticas (AMSM).
Amitriptilina (AMI).
Análogos de los nucleósidos (ITIAN)
Anestésicos generales (AG).
Anestésicos locales (AL).
Angioplastia coronaria transluminar percutánea (ACTP).
Angiotensina (AT1).
Antagonistas de neuropéptidos y colescitoquina (CCK).
Antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA).
Antagonistas selectivos del receptor de la aldosterona (SARA).
Antidepresivos trcíclicos (ATC).
Antiinflamatorio no esteroideo (AINE).
Antitífica (AT).
Arginina vasopresina circulante (AVP).
Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS).
ateromixol (PPG).
Azidotimidina (AZT).
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG).
Barrera hematoencefálica BHE).
Benzodiazepina (BDZ).
Bloqueadores de los canales del calcio (BCC).
Bloqueadores neuromusculares (BNM).
Bloqueadores neuromusculares despolarizantes (BNMD).
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND).
Carmustina (BCNU).
Catecol-O-metiltransferasa (COMT).
Células presentadoras de antígenos (CPA).
Centímertros (cm)
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).
Ciclooxigenasa (COX).
Clasificación de los eventos adversos siguientes a la inmunización (EAIs).
Clomipramina (CMI).
Colesterol y eventos recurrentes" (CARE).
Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).
Concentración alveolar mínima (CAM).
Contraceptivos orales combinados 'COC).
Control and Complications Trial (DCCT).
Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS).
Declaración de las Américas sobre la Diabetes (DOTA).
Deficiencia androgénica progresiva o parcial en el hombre adulto (DAPHA).
Desmetil-CMI
Desmetilimipramina (DMI).
Difosfato de adenosina (ADP).
Digitalis Investigation Group (DIG).
dihidrotestosterona (DHT).
diyodotirosina (DIT)
Duplex bacteriana (DT).
Efectos extrapiramidales (EEP).
Electrocardiograma (ECG).
Electroencefalograma (EEG)
Endopeptidasa neutral (NEP).
Endotelina (ET).
Enfermedad de Alzheimer (EA).
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
Enfermedad tromboembólica venosa (TVP).
Ensayos clínico controlados (ECC).
Enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA).
Enzima conversora de angiotensina (ECA).
Enzima convertidota de angiotensina (IECA).
Estafilococos resistentes a la meticilina (SARM).
Factor de agregación plaquetario (FAP).
Factor de necrosis tumoral (FNT).
Food and Drug Administration (FDA).
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).
Frecuencia cardíaca (FC).
Gasto cardíaco (GC).

Glucemia basal alterada (GBA).
Gonadotropina coriónica humana (HCG).
Gonadotropina menopáusica humana (HMG)
Grupos sulfhidrilos reducidos (R-SH).
Guanina monofosfato cíclico (CMPC).
Guanosin trifosfato (GTP).
Haemophilus influenzae tipo b (Hib).
Hemoglobina (Hb).
Heparina no fraccionada (HNF).
Hiperplasia benigna prostática (HBP).
Hipertensión arterial (HTA).
Hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI).
Horas (h)
Hormona antidiurética (ADH).
Hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH).
Hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)
Hormona luteinizante (LH)
Hormona tirotropina hipofisaria (TSH).
Hormonas parathormona (PTH).
Infarto de miocardio (IMA).
Infecciones respiratorias (IRA).
Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE).
Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
Inhibidores de la proteasa (IP).
Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS).
Inhibidores de las betalactamasas (IBL).
Inhibidores del activador del plasminógeno (IAP).
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI).
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI).
Insuficiencia cardíaca (IC).
Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).
Interferón (INF).
Interleucinas (IL).
International Association for the Study of Pain (IASP).
Intolerancia a la glucosa (ITG).
Lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT).
Lipoproteínas de alta densidad (HDL).
Lipoproteínas de alta densidad (LAD o HDL).
Lipoproteínas de baja densidad (LBD o LDL).
Lipoproteínas de densidad intermedia (LDI).
Lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD o VLDL).
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).
Líquido cefalorraquídeo (LCR).
Litros (L).
Lomustina (CCNU).
Lupus eritematoso sistémico (LES).
Metilenodioximetanfetamina (MDMA).
Metotrexato o ametopterina (MTX).
Metros (m)
Mililitros (mL).
Milisegundos (ms).
Minutos (min).
Monoaminooxidasa (MAO).
Monofosfato cíclico de guanosina (GMPc).
Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).
Monoyotirosina (MIT)
N-acetil glucosamina (NAG).
N-acetilcisteina y mercaptoetan-sulfonato sódico (MESNA).
New York Heart Association (NYHA).
Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN).
No análogos de los nucleósidos (ITINAN).
Nodo atrioventricular (AV).
Nodo sinoatrial (SA).
Noradrenalina (NA).
Nortriptilina (desmetil-AMI).
Organización Mundial de la Salud (OMS).
Oxigenoterapia hiperbárica (OHB).
Péptido natriurético auricular (ANP).
Péptido natriurético cerebral (BNP).
Período refractario efectivo (PRE).
Peroxidación lipídica de la membrana (PLM).
Plasminógeno tipo I (IAP- 1).
Potencial de membrana en reposo (PMR).
Potencial diastólico máximo (PDM).
Presión arterial diastólica (PAD).
Presión arterial sistólica (PAS).
Presión intracraneal (PIC).
Presión intraocular (PIO).
Programa Nacional de Inmunización (PNI).
Proteína activadora de octómero (OAP).
Proteína precursora de amiloide (PPA).
Proteínas de unión, ligadoras o fijadoras de penicilinas (PUP).
Proteínas plasmáticas (pp).
Protrombina (TP).
Reacciones adversas de medicamentos (RAM).
Resistencia vascular periférica (RVP).
Respuesta inflamatoria generalizada (SRIG).
Sales de rehidratación oral (SRO).
Secreción hipofisiaria de la hormona foliculoestimulante (FSH).
Segundos (s).
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
Sistema arginina vasopresina (AVP).
Sistema nervioso autónomo (SNA).

Sistema nervioso central (SNC).
Sistema nervioso entérico (SNE).
Sistema nervioso periférico (SNP).
Sistema osteomioarticular (SOMA).
Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
Sistema reticular activador ascendente (SRAA).
Sociedad Internacional de Cefalea (SIC).
Study of left ventricular disfunction (SOLVD).
Sulfametoxazol (SMX).
Survival and ventricular enlargement (SAVE).
Tasa metabólica basal (TMB).
Tejido celular subcutáneo (TCS).
Terapia hormonal sustitutiva (THS)
Tetrahidropiridina (MFTP).
Tiempo parcial de tromboplastina (TPT).
Toxoide tétanico (TT).
Tracto gastrointestinal (TGI).
Trandolapril cardíac evaluation (TRACE).
Transferencia para éster de colesterol (PTEC).
Trastornos de ansiedad generalizada (TAG).
Tratamiento antirretroviral altamente activo (TAVAA).
Trimetoprim (TMP).
Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX).
Triple bacteriana (difteria, tos ferina y tétanos) (DPT).
Triple viral (parotiditis, rubéola y sarampión) (PRS).
Tuberculosis (TB).
Tubo contorneado distal (TCD).
Tubo contorneado proximal (TCP).
Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia (UNCF).
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).
Vacuna antimenigocócica (VA-MENGOC-BC).
Vacuna oral de la poliomielitis (OPV).
Vía endovenosa (i.v.).
Vía intramuscular (i.m.).
Vía oral (v.o.).
Virus de Epstein-Barr (VEB).
Virus de hepatitis B (VHB).
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
Virus de la varicela-zóster (VVZ).
Virus del herpes (VHS-1, VHS-2).
Virus del herpes humano de tipo 6 (VHH-6).