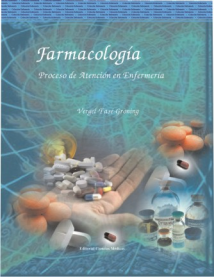


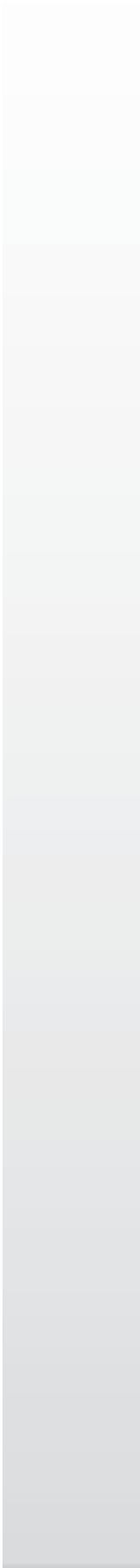
Farmacología

Proceso de Atención en Enfermería

Vergel Tasc-González

Editorial Ecuador Médica



A vertical bar on the left side of the page with a gradient from light gray at the top to dark gray at the bottom.

Farmacología

Proceso de Atención en Enfermería

Farmacología

Proceso de Atención en Enfermería

Dr. Germán M. Vergel Rivera
Lic. María Josefa Tasé Martínez
Dr. Ernesto Groning Roque



La Habana, 2009

Vergel Rivera Germán M.

Farmacología en el proceso de atención en Enfermería /
Germán M. Vergel Rivera, María Josefa Tasé Martínez,
Ernesto Groning Roque. La Habana: Editorial Ciencias
Médicas, 2009.

x., 442 p. : il., tab.

Incluye bibliografía al final de los capítulos

QV 39

1. FARMACOLOGÍA CLÍNICA
2. ATENCIÓN DE ENFERMERÍA
3. LIBROS DE TEXTO

I. Tasé Martínez, María Josefa

II. Groning Roque, Ernesto

Edición: Lic. Yudexy S. Pacheco Pérez
Diseñocubierta: Ac. Luciano Ortelio Sánchez Núñez
Diseño interior: Manuel Izquierdo Castañeda
Emplane: Amarelis González La O y Maria Pacheco Gola
Fotógrafo: Héctor Sanabria Horta
Realizador: Juan Gabriel Vega Alduncin

ISBN 978-959-212-361-8

© Germán M. Vergel Rivera, María Josefa Tasé
Martínez y Ernesto Groning Roque, 2008
© Sobre la presente edición,
Editorial Ciencias Médicas, 2009

Editorial Ciencias Médicas
Calle 23, No. 117 entre N y O, edificio Soto, Vedado,
Ciudad de La Habana, CP 10400, Cuba.
Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu
Teléfonos: 832 5338 y 838 3375

Autores

Dr. Germán M. Vergel Rivera

Especialista de II Grado en Farmacología. Máster en Ciencias.

Profesor Titular de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Cabrera”.

Autor principal.

Lic. María J. Tasé Martínez

Licenciada en Enfermería. Máster en Farmacia Clínica. Asistente de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Julio Trigo López”.

Autora principal.

Dr. Ernesto Groning Roque

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Titular de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Miguel Enríquez”.

Autor principal.

Dr. Blas Yamir Betancourt Rodríguez

Especialista de II Grado en Farmacología. Investigador del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Dra. Neylim Blanco Hernández

Especialista de I Grado en Farmacología. Instructor de Farmacología. Policlínico Universitario “Mártires de Calabazar”. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Cabrera”.

Dra. Roxana Borroto Regalado

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Finlay- Albarrán”.

Dra. Dulce María Calvo Barbado

Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Salvador Allende”. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología.

Dra. María Aida Cruz Barrios

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Miguel Enríquez”. Máster en Farmacoepidemiología. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología.

Dr. José Luis Domínguez Caballero

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas “Finlay- Albarrán”. Diplomado en Farmacoepidemiología. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

Dra. Ariana Fernández García

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar. Máster en Economía de la Salud. ISCM de la Habana.

Dr. Juan Antonio Furones Mourelle

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar de Farmacología. Escuela Nacional de Salud Pública. Máster en Farmacoepidemiología. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología.

Dra. Marlene García Orihuela

Especialista de II Grado en Farmacología. Especialista de II Grado en Geriátrica. Profesora Auxiliar. Investigador Auxiliar. Máster en Longevidad Satisfactoria. Facultad de Ciencias Médicas “Gral. Calixto García Ñíguez”.

Dra. Mayra Levy Rodríguez

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología. ISCM de La Habana. Laboratorios Bagó, S.A.

Dra. María del Carmen Martínez Torres

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Salvador Allende”.

Dra. Caridad Peña Fleites

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “10 de Octubre”. ISCM-H, Cuba.

Dra. María de los Angeles Peña Machado

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Julio Trigo López”. Máster en Enfermedades Infecciosas. Instituto Finlay: Centro de Investigación y Producción de vacunas.

Dra. Nuvia Pérez Cruz

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Salvador Allende”.

Lic. María Luisa Sosa Hernández

Licenciada en Enfermería. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas “Gral. Calixto García Iñiguez”. Hosp. “Comandante Manuel Fajardo”.

Dra. Nancy Yodú Ferral

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “10 de Octubre”. ISCM-H, Cuba.

Dra. Alicia Zapata Martínez

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Cabrera”.

Dr. Luis Enrique Salazar Domínguez

Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Cabrera”. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología.

Prefacio

La elaboración de este libro tiene como finalidad ofrecer un texto básico apropiado, acorde con los objetivos de enseñanza y los programas de estudios para la formación de enfermeros o enfermeras. Además, ofrece una oportunidad para que aquellos que han terminado sus estudios de pregrado puedan actualizarse sobre los avances recientes en Farmacología y así adquirir los principios básicos necesarios para el manejo de medicamentos en la práctica cotidiana.

Consta de 28 capítulos; en los 5 primeros se desarrollan los temas de generalidades de la Farmacología. En los capítulos siguientes se explican las características farmacológicas de los medicamentos usados en enfermedades producidas por agentes biológicos, que pueden afectar al hombre; fármacos empleados en el tratamiento del dolor y en enfermedades que afectan los diferentes aparatos y sistemas del organismo. Como aspecto novedoso, al final de cada uno de estos capítulos se destacan aquellos elementos de los medicamentos, a tener en cuenta en el Proceso de Atención en Enfermería.

Los autores confían en que este libro de texto de Farmacología sea de gran utilidad a estudiantes y profesionales que, por vocación, se dedican al cuidado, atención y administración de medicamentos a personas enfermas. Ellos dirán si el esfuerzo realizado ha logrado este propósito.

Colectivo de autores

Contenido

Parte I. Farmacología general

- Capítulo 1.** Generalidades. Farmacología y el Proceso de atención en enfermería (PAE) / 1
- Capítulo 2.** La administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas/ 5
- Capítulo 3.** Farmacodinamia y farmacocinética/ 20
- Capítulo 4.** Farmacología del sistema nervioso autónomo y mediadores químicos/ 31
- Capítulo 5.** Reacciones adversas, farmacovigilancia e interacciones medicamentosas/ 52

Parte II. Fármacos para las enfermedades producidas por agentes biológicos

- Capítulo 6.** Generalidades de antimicrobianos. Antibacterianos/ 89
- Capítulo 7.** Antimicrobianos en enfermedades producidas por micobacterias: tuberculosis y lepra/ 115
- Capítulo 8.** Fármacos antivirales y SIDA/ 129
- Capítulo 9.** Fármacos antimicóticos/ 146
- Capítulo 10.** Fármacos antiparasitarios/ 160

Parte III. Fármacos para el tratamiento del dolor

- Capítulo 11.** Farmacología del dolor/ 179

Parte IV. Fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

- Capítulo 12.** Fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca / 193
- Capítulo 13.** Fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial / 213
- Capítulo 14.** Fármacos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho / 229
- Capítulo 15.** Fármacos hipolipemiantes / 247
- Capítulo 16.** Fármacos antiarrítmicos / 258

Parte V. Fármacos para el tratamiento de enfermedades de la sangre y trastornos de la coagulación

- Capítulo 17.** Antianémicos. Factores de crecimiento hematopoyéticos / 267

- Capítulo 18.** Fármacos en la terapéutica de enfermedades tromboembólicas/ 275

Parte VI. Fármacos que actúan en el aparato respiratorio

- Capítulo 19.** Fármacos antiasmáticos / 285
- Capítulo 20.** Antitusígenos, mucolíticos y expectorantes / 300

Parte VII. Fármacos que actúan en el tracto gastrointestinal

- Capítulo 21.** Fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la secreción de ácido clorhídrico y los trastornos de la motilidad del aparato digestivo/ 303

Parte VIII. Fármacos que actúan en el sistema endocrino

- Capítulo 22.** Hormonas y fármacos que modifican sus acciones/ 321

Parte IX. Fármacos que actúan en el sistema nervioso

- Capítulo 23.** Psicofármacos / 351
- Capítulo 24.** Fármacos empleados en la enfermedad de Parkinson / 376
- Capítulo 25.** Fármacos para el tratamiento de los desórdenes convulsivos / 385
- Capítulo 26.** Anestésicos generales/ 399

Parte X. Otros temas

- Capítulo 27.** Vacunas/ 409
- Capítulo 28.** Citostáticos/ 432

Índice alfabético / 443

Parte I

Farmacología general

Capítulo 1

Generalidades. Farmacología y el Proceso de Atención en Enfermería (PAE)

Lic. María Luisa Sosa Hernández

Aspectos históricos de la farmacología

El uso de remedios para curar o aliviar las enfermedades es tan antiguo como la humanidad, el hombre ha tratado de mitigar el dolor desde la Edad de Piedra con el empleo de plantas o sustancias de origen animal, unido a ritos mágicos, que tenían un componente psicológico fuerte.

Las escrituras más antiguas se encontraron en Mesopotamia, en tablillas de arcilla. En Egipto, la información se acumulaba en papiros y monumentos. En 1974 fue descubierta la biblioteca del Palacio Real de Elba, con 20 000 tablillas con información de los tratamientos y medicamentos usados en la época.

En la historia, hubo grandes hombres que influyeron en el desarrollo posterior de la Medicina, como Asclepio o Esculapio, dios de la Medicina griega, e Imhotep, de la egipcia. Hipócrates de Cos, en Grecia (460-307 a.n.e.), fue contemporáneo con Pericles, Empédocles, Sócrates y Platón, a los que se les atribuye una vasta obra de 53 libros llamados *Corpus Hipocraticum*.

Se considera que Hipócrates liberó la medicina de la mística, basándose en una terapéutica racional. El término preparaciones galénicas se debe a la influencia de Galeno, médico de gladiadores que vivió entre 129-200 n.e.

En 1498 se publicó en Italia el primer libro europeo que legislaba la preparación de fármacos. En los

siglos xvii y xviii ocurrieron otros acontecimientos notables que determinaron el desarrollo de la especialidad, como fue el inicio de estudios toxicológicos. El desarrollo del campo de la Química en el siglo xix, permitió un rápido ascenso en la investigación de la Farmacología.

Basada en la investigación y apoyada en el desarrollo tecnológico y científico, la Farmacología experimentó un gran desarrollo en el siglo xx, donde surgieron muchos fármacos. El mundo farmacoterapéutico futuro se verá sin dudas revolucionado por la ingeniería genética y la biotecnología.

Conceptos básicos

Farmacología. Procede de las voces griegas: *farmacon*, que significa fármaco, medicina o veneno y *logos*, que significa estudio o tratado.

La farmacología es la ciencia que estudia las propiedades de las drogas o compuestos químicos que tienen acción sobre la materia viva, relacionada con la medicina y otras ciencias. En su sentido más amplio, comprende el conocimiento de la historia, origen, propiedades físicas y químicas, la presentación, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción, la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción, así como el uso terapéutico y de otra índole de los fármacos.

Fármaco o medicamento. Todo agente químico destinado al uso humano o animal. La Organización Mundial de la Salud define el fármaco a toda sustancia

que puede utilizarse para la curación, diagnóstico, prevención o alivio de enfermedades en el hombre y otros animales.

A los fármacos usualmente se les reconoce por 3 nombres:

1. De patente o nombre comercial registrado: es el que le da el fabricante, un compuesto puede ser manufacturado por distintas compañías farmacéuticas, con numerosas y diferentes marcas registradas o nombres comerciales.
2. El oficial, genérico o DCI (denominación común internacional): es el nombre que recibe en las publicaciones oficiales, por lo general, se lo asigna la compañía o persona que lo inventa.
3. Nombre químico: es una descripción de sus constituyentes químicos y suelen ser difíciles de recordar.

Actualmente crece la tendencia de usar los nombres genéricos, pues evita confusión entre productos similares de diferentes compañías farmacéuticas. La utilización de los medicamentos no está exenta de riesgos para la salud y es necesario alcanzar conocimientos para minimizarlos y evitar iatrogenias e inclusive la muerte.

La farmacología abarca diversos campos, dentro de ellos debemos destacar la toxicología y la farmacovigilancia, dada su relación con los efectos nocivos de los fármacos

Toxicología. Estudia los efectos nocivos que aparecen consecutivos a la utilización terapéutica de las drogas. También se ocupa del estudio de los venenos o sustancias capaces de destruir la vida o dañar la salud a partir de su origen, características químicas y toxicidad, a nivel de diferentes órganos.

Farmacovigilancia. Es el conjunto de las actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en poblaciones o en subgrupos de éstas. Por lo tanto, comprende el estudio de todos los efectos, deseables o indeseables, pero en la práctica se tiende a fijar la atención en los indeseables porque desde la antigüedad se conoce que todo fármaco es potencialmente un tóxico.

Importancia de la farmacología en enfermería

La farmacología es una de las disciplinas relacionadas con la práctica de la enfermería. La utilización y aplicación de la terapéutica medicamentosa constituye

para el personal de enfermería, una de las mayores responsabilidades que asume en su interacción con el paciente, ya que es una tarea permanente la administración de los medicamentos indicados por el médico, por lo que es fundamental conocer la naturaleza y el origen de los fármacos, su mecanismo de acción, las reacciones adversas, precauciones e interacciones medicamentosas, su dosificación, su forma de presentación, y vías de administración. Es también parte de su responsabilidad educar al paciente y familia sobre el consumo racional de medicamentos y combatir la automedicación.

Históricamente se han empleado diversos medicamentos para tratar enfermedades, pero en los últimos años ha aumentado de manera considerable su variedad en el mercado farmacéutico. Los enfermeros y enfermeras tienen el deber de mantenerse actualizados al respecto. En nuestro país, a partir del año 2003, se confeccionó, por el Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología, el Formulario Nacional de Medicamentos que incluye los fármacos contenidos en nuestro cuadro básico de medicamentos.

Todos los aspectos antes mencionados hacen imprescindible la necesidad de articular esta función dentro del Proceso de Atención en Enfermería (PAE) al sistematizar la atención global del paciente, estableciendo pautas programadas para impedir errores, ya que en él se combinan todos los cuidados de un único sistema que coordina la actuación profesional.

Relación de la farmacología con el Proceso de Atención en Enfermería (PAE)

El Proceso de atención en enfermería constituye la estrategia de actuación del enfermero o enfermera y se basa en la aplicación del método científico. Consiste en una serie de acciones señaladas, pensadas para cumplir el objetivo de la enfermería: brindarle al paciente un cuidado total y proporcionarle, con calidad la asistencia de enfermería que la situación exija para llevarlo de nuevo al estado de bienestar y en esto tiene gran importancia la administración de medicamentos, por ser una función de enfermería que depende de las indicaciones o prescripciones del médico, porque el enfermero o enfermera necesitará habilidades que se desglosan en 3 etapas.

Es necesario aclarar que el proceso funciona como un todo integrado, en el cual las etapas se interrelacionan y son independientes y recurrentes (Fig. 1.1).

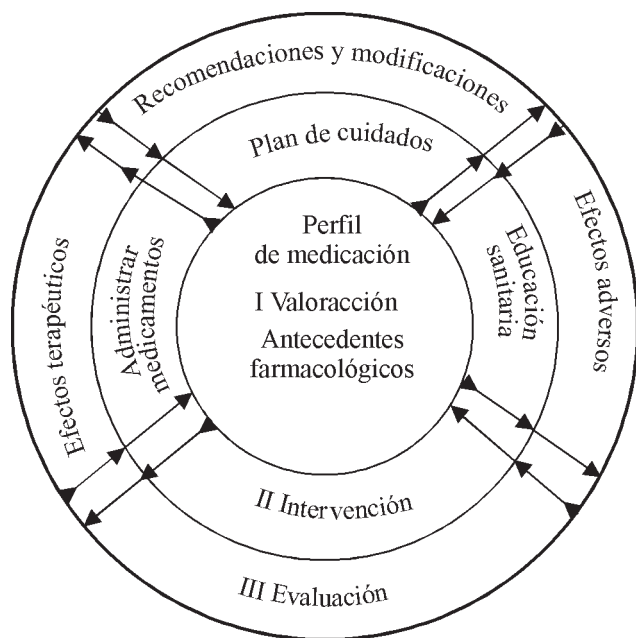


Fig. 1.1. En este círculo se representa el Proceso de Atención en Enfermería. Iniciando, desde el círculo central: I Valoración, con los antecedentes farmacológicos y el perfil de medicación; II Intervención, con el plan de cuidados, administración de medicamentos y educación sanitaria y la etapa III Evaluación, con el resultado de la terapéutica medicamentosa, efectos adversos de los medicamentos, recomendaciones y modificaciones del plan de acción.

Valoración

Etapa de recogida de información sobre el paciente, la familia y la comunidad, que permita disponer de un perfil de medicación o mapa objetivo sobre los antecedentes medicamentosos y actuales del paciente, con el objetivo de identificar las necesidades, problemas, preocupaciones o respuestas humanas, para brindar una atención de enfermería con calidad.

Los datos se recogen de forma sistemática, utilizando la entrevista, la exploración física, los resultados de laboratorio, historia clínica y otros. Tal valoración requiere el uso de los sentidos de la visión, audición, tacto y olfato, así como las técnicas y habilidades apropiadas del enfermero.

Es necesario crear una buena comunicación para lograr empatía, respeto, aceptación, profesionalidad y saber escuchar, siendo flexibles, la adaptación de cada situación para obtener información esencial.

El interrogatorio comprende:

Antecedentes farmacológicos

- Uso de fármacos anteriores.
- Medicamentos que toma habitualmente bajo indicación médica.
- Automedicación. Qué fármacos ha usado y por qué.
- Conocimiento sobre el tratamiento, si lo interioriza o no.
- Historia de alergia o efectos adversos de medicamentos utilizados.
- Dificultades asociadas en algún sistema. Ejemplo: digestivo (deglución, eliminación).

Perfil de medicación

- Si conoce el tratamiento actual, precauciones, reacciones adversas que pueden aparecer.
- Cómo debe administrárselo: dosis o cantidad, vías de administración, horarios.

Necesidades humanas afectadas

- Se identifican las necesidades que tiene dificultad, como por ejemplo: alimento (si tiene anorexia), eliminación (si tiene vómitos, diarreas, orina poco), dolor (tipo, características, intensidad, alivio).

Después que estos pasos se hayan completado, el enfermero o enfermera será capaz de hacer un diagnóstico de enfermería, relacionado con el consumo de medicamentos, teniendo en cuenta las necesidades afectadas que pueden ser, por ejemplo:

- Manejo inefectivo del régimen terapéutico personal.
- Déficit de conocimiento.
- Negación ineficaz.
- Incumplimiento del tratamiento medicamentoso.

Los diagnósticos para cada paciente varían según las necesidades afectadas, el estado y evolución del mismo.

Intervención

Planificación: consiste en la utilización de habilidades para escoger la ruta de acción óptima con la finalidad de resolver el problema. Se establecen los pasos a seguir para el cuidado del paciente, a través del plan de cuidados, que sirve de guía para cada uno de los problemas o diagnósticos relacionados con la administración de medicamentos, comprende los aspectos como:

- Verificar la indicación médica.
- Asegurarse de la vía de administración.
- Comprobar la dosis indicada y la dosificación del fármaco.
- Revisar la fecha de vencimiento, caducidad (lote).
- Cálculo de la dosis (si se requiere de alguna conversión).
- Preparación y manipulación correcta del medicamento.
- Evaluar el sitio o región de administración del medicamento.

Ejecución: requiere un conocimiento pleno de los estadios de valoración y planificación. En el acto de cumplir una prescripción médica, consiste en:

- Administrar el medicamento según la vía seleccionada aplicando las medidas de asepsia y antisepsia.
- Anotar en historia clínica todo lo ocurrido.

Educación sanitaria: consiste en orientar o señalar al paciente y familia acerca del tratamiento o medicamentos a usar, teniendo en cuenta:

- Tipo de medicamento, su color, características.
- Dosificación del medicamento.
- Dosis que debe usar.
- Horario en que debe administrarse.
- Precauciones en cuanto al sitio de administración.
- Conservación del medicamento. Ejemplo se guarda en frío o frasco color ámbar.
- Explicar los posibles efectos o reacciones adversas.
- No administrar ningún medicamento sin indicación médica.

Evaluación

Se trata de determinar la actividad del plan y alterarlo según sea necesario. Incluye aspectos como:

- Evaluar o comprobar los efectos terapéuticos del medicamento.
- Detectar aparición de reacciones adversas.
- Hacer alguna recomendación o variación del plan de acción si fuera necesario.

Bibliografía

- Cleveland, L., D.S. Aschenbrenner, S.J. Venable y J.A.P. Yansen (1999): *Nursing Management in Drug Therapy*. Lippincott, Philadelphia, 1114 pp.
- Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds. (2001): *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* [traducido del inglés]. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, México, 10 ma. Ed., (2003), tomo 1, 1070 pp.
- Iyer, P.W., B.J. Taptich y D. Bernocchi-Losey (1997). *Proceso y Diagnóstico de Enfermería*. McGraw-Hill Interamericana, Philadelphia. 3ra. Ed., pp. 38-44.
- Levy Rodríguez, M. (2002): *Farmacología. Su historia y desarrollo*. En *Farmacología General* (Morón-Levy, comps.), Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, pp. 1-18.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): *Mosby's Pharmacology in Nursing*. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Pradillo García, P. (2003): *Farmacología en Enfermería*. Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, 534pp.
- Smeltzer, S.C. y B.G. Bare (1996): *Enfermería Médicoquirúrgica; de Brunner y Suddarth* [traducido del inglés]. McGraw-Hill Interamericana, Mexico, 8va. Ed., (1998), Vol.I, pp. 26-36.



Capítulo 2

Administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas

Dra. María de los Ángeles Peña Machado

El profesional de enfermería ocupa gran parte de su jornada laboral en la administración de medicamentos, para ello, en la *valoración* debe explorar el sitio de administración adecuado y las dificultades que pueda presentar el paciente; en la *intervención* debe verificar la indicación, hacer conversiones si fuera necesario para el cálculo de la dosis, planificar un horario aceptable, realizar la dilución y preparación del fármaco, para finalmente poder ejecutar la acción de forma óptima. Como parte de la *educación al paciente* en muchas ocasiones debe orientarlo para que el mismo consuma correctamente en su hogar los fármacos indicados por el médico.

El presente capítulo se referirá a los conceptos esenciales para garantizar que la administración de medicamentos cumpla su cometido al lograr los objetivos terapéuticos que se persiguen de los tratamientos farmacológicos. Es muy importante que el medicamento indicado sea el adecuado, pero no vale de nada si no se administra correctamente. Se tratarán además algunos elementos necesarios para situaciones especiales que se presentan al personal de enfermería en relación con este tema.

En el sector farmacéutico el término medicamento también se define como una o varias sustancias, simples o compuestas, preparadas para su uso medicinal, tanto si proceden del reino mineral, vegetal o animal, como si se trata de productos sintéticos, dispuestos en envases, después de haber pasado por manipulaciones galénicas o industriales, controles adecuados, inscriptos en los registros farmacéuticos y autorizados para ser dispensado al público.

Para que el principio activo de un medicamento pueda ser administrado a un paciente en la dosis y por el tiempo necesario debe prepararse una **formulación o forma farmacéutica**; estas de acuerdo a su aspecto físico pueden ser sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, contienen además otras sustancias auxiliares, también llamados vehículos, excipientes o aditivos, los cuales no poseen actividad terapéutica pero tienen diversas funciones como:

- Modificar los caracteres organolépticos (color, sabor y olor).
- Estabilizar el medicamento, evitando su deterioro a corto plazo.
- Facilitar la llegada del medicamento al sitio de absorción.

Algunas formas farmacéuticas se preparan siguiendo las instrucciones descritas en las farmacopeas y se les denomina *galénicas*; otras se elaboran en la industria farmacéutica, por lo que reciben el nombre de formas *industriales*.

Existen formas farmacéuticas de *preparación extemporánea* que consisten en una parte sólida y otra líquida que deben mezclarse y, debido a su escasa estabilidad, administrarse dentro de un lapso de tiempo determinado. Ejemplo: penicilina cristalina. Otra variante son las *asociaciones a dosis fijas*, donde una formulación contiene 2 o más principios activos, su uso solo se recomienda cuando su eficacia supera

la administración de los mismos por separado. Ejemplo: cotrimoxazol, levodopa-carbidopa.

Los medicamentos, aunque se hayan preparado en formulaciones como se vio anteriormente, pueden sufrir descomposición por la humedad (higroscópicos), el calor (termolábiles), la luz solar (fotosensibles), o evaporarse (volátiles).

También pueden contaminarse por microorganismos, algunos constituyen verdaderos medios de cultivo, un ejemplo de ello son los frascos de seroalbúmina, plasma, hidrolizado de proteínas o soluciones de aminoácidos no deben administrarse después de 4 h de perforado y los de dextrosa después de 12 h.

Para evitar su contaminación se guardan en envases bien tapados; hay 2 tipos de envases: el interior (está en contacto con el medicamento) y el exterior (contiene al envase interior). Estos identifican el medicamento por su nombre y el **lote**, número de serie que identifica el conjunto de envases finales (llenos y herméticamente sellados), provenientes de un volumen mayor del producto medicamentoso, preparado y distribuido homogéneamente en una sola sección de trabajo. Además, en ellos se indica la fecha de vencimiento, de expiración o de caducidad, que es el tiempo de vida útil de un medicamento a partir de su fecha de fabricación, siempre que se mantengan las condiciones de almacenamiento recomendadas, es decir, se especifica el mes y año límite hasta los que se puede usar.

Esta fecha es válida mientras el producto esté almacenado en su frasco o estuche original sin abrir, una vez abierto el envase el fármaco debe consumirse en un corto plazo. Al rebasar la fecha de vencimiento, el medicamento puede deteriorarse, cambiar su potencia o provocar efectos secundarios, ej. las tetraciclinas provocan el síndrome de Fanconi.

A veces, el deterioro se puede reconocer a simple vista, pero lamentablemente no siempre es así; puede manifestarse por el cambio de su aspecto: color, olor, aparición de manchas, fraccionamiento, precipitados, etc.

Como se mencionó anteriormente, los medicamentos pueden alterarse por la exposición a la luz, un exceso de calor, de frío o de humedad, por ello en los envases también aparecen las condiciones que se requieren para su conservación y almacenamiento.

Situaciones especiales

Si el paciente va a consumir el medicamento en su hogar, la enfermera debe:

- Ayudarlo a planificar un horario aceptable para que cumpla con el tratamiento.
- Si es anciano, verificar que puede leer las instrucciones o escribírselas con letras grandes y legibles.
- En pacientes que tienen enfermedades como la artritis o el parkinson, asegurarse de si puede o no abrir el envase para poder cumplir lo que le han prescrito, pero si el envase no ofrece seguridad y permite su apertura sin dificultad, el medicamento debe ubicarse lejos del alcance de los niños.

A todos los pacientes se les debe orientar que es un error guardar los medicamentos en la cocina o en el baño, por ser lugares donde suele haber mayor calor y humedad.

Recordar que no se deben utilizar medicamentos vencidos, excepto si se emite una orientación oficial avalada por un grupo de expertos.

Vías de administración

Cuando existe la necesidad de indicar un tratamiento farmacológico, debe definirse a través de cuál vía se va administrar el medicamento para obtener el efecto deseado, en esta elección van a influir varios factores como la edad del paciente, las características de la enfermedad (si es grave o no y si es aguda o crónica) y las formas farmacéuticas disponibles del medicamento.

Usualmente, los fármacos se administran al organismo con el propósito de obtener un efecto terapéutico local o tópico (en el sitio de aplicación) o sistémico (en un sitio diferente al de aplicación); sin embargo, la vía usada no siempre define el resultado terapéutico, como puede ocurrir en las siguientes situaciones:

- Al aplicar anestésicos locales por vía subcutánea para suturar una herida o la administración de insulina por la misma vía para tratar la diabetes mellitus.
- Con la administración rectal de supositorios de glicerina para promover la defecación o de supositorios de dipirone para tratar la fiebre.
- El efecto local de los broncodilatadores inhalados, como el salbutamol en los pacientes asmáticos y el sistémico del oxígeno o los anestésicos generales inhalados.

En dependencia de la vía utilizada para administrar un fármaco, puede modificarse su efecto terapéutico como ocurre con la lidocaína, que por vía tópica y subcutánea se emplea como anestésico local, sin embargo, por vía intravenosa puede ser utilizada como antiarrítmico.

Las vías de administración se pueden agrupar en:

Entérica: a través del tubo digestivo.

Parenteral: utilizando inyecciones.

Inhalatoria: a través de las vías respiratorias.

Cutánea: a través de la piel, para ejercer su acción tópica.

Mucosas: en las mucosas de los orificios naturales, exceptuando los del tubo digestivo.

Percutánea: a través de la piel, para ejercer su acción en otro sitio.

Vía entérica

La entrada del medicamento al organismo se produce a través del tubo digestivo, esta vía incluye la administración oral o bucal, la sublingual y la rectal.

Administración oral

Es la forma más fisiológica de introducir sustancias medicamentosas en el organismo, se administra por la boca e implica su deglución. La mayor parte de los fármacos se absorben en el intestino delgado, algunos pueden absorberse en el estómago y en el colon, y en pocos casos la absorción es escasa o nula, pero se administran porque se persigue un efecto local a nivel del tracto gastrointestinal.

Ventajas:

- Es una técnica sencilla, cómoda, no dolorosa, segura y económica.

- En la mayoría de los casos permite la autoadministración del preparado farmacéutico, porque no requiere de técnicas especiales para su aplicación.
- En caso de sobredosis, parte del medicamento que permanezca en el estómago puede eliminarse mediante lavado gástrico.

Desventajas:

- No puede emplearse en caso de urgencia o cuando se requiera un efecto rápido, porque el efecto del medicamento no aparece rápidamente.
- Algunos medicamentos tienen sabor desagradable o producen irritación.
- Debe especificarse la relación con las comidas, ya que los alimentos pueden modificar, aumentando o disminuyendo, la absorción de muchos medicamentos.
- Algunos medicamentos son destruidos por los jugos digestivos o inactivados en su paso a través de la mucosa intestinal y a través del hígado (efecto de primer paso).
- No se puede emplear en caso de personas con vómitos, alteración de la conciencia, con dificultades en la deglución o peligro de broncoaspiración.

Para la administración oral las formas farmacéuticas se agrupan en formas orales líquidas y sólidas. En la Fig. 2.1, se muestran formas farmacéuticas para la vía oral.

Formas orales líquidas:

Solución	Extractos
Emulsión	Elixir
Suspensión	Tinturas
Jarabe	Gotas

En las soluciones, las partículas disueltas en el vehículo no se pueden observar, ya que están mezclados homogéneamente.



Fig. 2.1. Formas farmacéuticas para la vía oral.

Las emulsiones y las suspensiones contienen una fase no disuelta observable de aspecto turbio o lechoso, esa fase es líquida en la emulsión y sólida en la suspensión. Si la suspensión es muy densa se le denomina magma o leche y cuando las partículas están hidratadas se les llama gel. Las suspensiones o emulsiones deben agitarse hasta que tenga un aspecto uniforme, de lo contrario se administrarán dosis insuficientes o excesivas.

Un jarabe es una solución acuosa concentrada más del 80 % de sacarosa y agua en cantidad suficiente para 100 mL, se utilizan como correctivos del sabor o para mantener en suspensión sólidos insolubles.

Los extractos son concentrados de principios activos de sustancias naturales, incluyen los elixires y las tinturas. En los primeros, el vehículo del principio activo es hidroalcohólico, generalmente con un 25 % de alcohol edulcorado, para enmascarar el olor y sabor de algunos medicamentos. Las tinturas contienen más de un 50 % de alcohol.

También existen las gotas orales, donde el principio activo está más concentrado.

Los fitoterapéuticos o medicamentos herbarios suelen administrarse en extractos acuosos como infusiones, cocimientos o decocciones, maceraciones y tinturas. En las infusiones se añade el material vegetal, fundamentalmente las partes blandas como el follaje, previamente lavado al agua hervida, por ejemplo tilo. No sucede lo mismo en las decocciones o cocimientos, a los que se agregan las partes duras del material vegetal, como tallos, cortezas, raíces y semillas, se hierven en agua por 5 a 10 min, en ambos casos se tapa, se deja refrescar y después se filtra. Los apifármacos se preparan teniendo como base la miel o la jalea real.

Formas orales sólidas:

Comprimidos	Granulados
Cápsulas	Liofilizados
Polvos	

Los comprimidos contienen uno o varios principios activos, pueden estar destinados a ser deglutidos, masticados o disueltos lentamente en la boca, con el objetivo de actuar localmente sobre la mucosa o a disolverse previamente en agua efervescente, algunos pueden venir ranurados para ser fraccionados.

Las grageas son comprimidos recubiertos con azúcar o un polímero para enmascarar el sabor y olor o proteger al principio activo, suelen ser más fáciles de deglutir.

Los comprimidos con cubierta entérica pueden resistir la acción del pH ácido de las secreciones del estómago, para pasar al intestino delgado, donde después de desintegrarse deben absorberse.

Las cápsulas pueden ser rígidas o duras, constan de dos medias cápsulas cilíndricas que se cierran por encajado de ambas y contienen al principio activo. Las blandas son muy empleadas para la administración de líquidos oleosos, tienen una cubierta de una sola pieza de diferentes formas, si son redondas se denominan perlas.

En la Fig. 2.2, se pueden observar cápsulas y comprimidos para la vía oral.



Fig. 2.2. Cápsulas y comprimidos para la vía oral.

Los polvos y los granulados se usan para preparar soluciones extemporáneas, tienen la desventaja de errores en la dosis; si se mezclan con un líquido y no se disuelven bien, se incrementa el error.

Los comprimidos, grageas y cápsulas rígidas pueden ser de liberación inmediata o retardada cuando contienen sustancias auxiliares que modifican la velocidad o el sitio de liberación de los principios activos. Tienen la ventaja de que los intervalos de administración se acortan o prolongan, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Situaciones especiales

La administración de medicamentos por vía oral suele requerir una técnica especializada más compleja, si el paciente tiene una fractura de mandíbula, sonda nasogástrica o gastrostomía. Los comprimidos con cubierta entérica no deben administrarse con leche o sustancias alcalinizantes porque se pueden desintegrar prematuramente en el estómago y no cumplir el objetivo de que este proceso ocurra en el intestino delgado, donde debe absorberse el principio activo.

Las formulaciones orales de liberación sostenida no deben fraccionarse porque pierden su actividad farmacológica.

Algunos medicamentos, como las tetraciclinas, se deben administrar 1 h antes o 2 h después de consumir alimentos, porque de lo contrario se afecta su absorción. Sin embargo, en otros, los alimentos pueden aumentarla o no modificarla.

Los preparados que contienen soluciones hidroalcohólicas se deben evitar si el paciente tiene antecedentes de haber superado una dependencia alcohólica o está en tratamiento con disulfiram.

En los pacientes diabéticos no es recomendable administrar jarabes.

Si la formulación tiene un sabor desagradable:

- Deben buscarse alternativas para su enmascaramiento, sobre todo en niños, pero debe verificarse previamente si son compatibles.
- Se puede orientar al paciente que chupe hielo antes de ingerirlo lo que anestesia las papilas gustativas o enfriar el medicamento, si esto no lo altera.
- Indicar un enjuague después de tomar el medicamento o que consuma algo dulce, como miel o un caramelo.

Administración sublingual

Consiste en la colocación del medicamento debajo de la lengua, donde debe mantenerse el mayor tiempo posible sin tragar saliva hasta su absorción, no debe deglutirse para obtener el efecto deseado.

Al ser esta un área muy vascularizada, se produce una buena absorción de los medicamentos muy liposolubles; por otra parte, el sistema venoso de la boca drena en la vena cava superior, por lo que se evita la biotransformación inicial que reduce la biodisponibilidad de algunos fármacos cuando éstos se administran por vía oral (efecto del primer paso). Se utiliza para administrar nitroglicerina en pacientes con angina y para los remedios homeopáticos, estos últimos forman parte de la medicina tradicional o complementaria y se preparan a partir de sustancias de origen animal o vegetal, a altísimas diluciones.

Ventajas:

- Es una técnica sencilla, cómoda, no dolorosa.
- Permite la autoadministración del medicamento.
- El efecto es más rápido que por vía oral.

- Si el efecto es muy intenso, puede eliminarse el medicamento de la boca.

Desventajas:

- Sólo pueden administrarse medicamentos liposolubles para garantizar el efecto deseado, a partir de la absorción de pocas moléculas.
- Algunas características físico-químicas de los fármacos, como acidez, mal sabor y otras, limitan el número de medicamentos que se administran por esta vía.

Para la administración sublingual, las formas farmacéuticas utilizadas son los comprimidos, las gotas y los aerosoles.

Administración rectal

Por esta vía se coloca el medicamento en el interior del recto. Se emplea con el objetivo de ejercer acción local, como es el caso de los anestésicos, o producir efectos sistémicos después del proceso de absorción, por ejemplo medicamentos antipiréticos; pero también es empleada para provocar por vía refleja la evacuación del colon, una muestra de ello son los supositorios de glicerina. Es una vía por la que además se administran productos para hacer estudios radiológicos contrastados.

La absorción es rápida, ya que en esta zona existe una rica vascularización, aunque no es tan regular ni completa como en la vía oral, debido a que la superficie de absorción es más reducida y puede afectarse la disolución de las formulaciones sólidas. A esto se suma que las heces presentes en el recto también dificultan el proceso de absorción y si el paciente no retiene el medicamento o si el medicamento provoca la defecación, esta se interrumpe. Por otro lado, los microorganismos presentes pueden producir la degradación local del fármaco.

El hecho de que las venas hemorroidales inferiores drenen hacia la vena cava inferior hace que se evite parcialmente el efecto del primer paso hepático.

Ventajas:

- La absorción es más rápida que por vía oral, especialmente para las preparaciones líquidas.
- No es dolorosa.
- Puede emplearse en situaciones en que la vía oral no se pueda utilizar, como es el caso de medicamentos que se destruyen en el estómago y/o intestino, casos en que este órgano esté lesionado (gastritis, úlceras), en pacientes con vómitos o inconsciencia.

Desventajas:

- La absorción es irregular e incompleta.
- No es cómoda como la vía oral.
- En casos de fisura anal o hemorroides inflamadas, se dificulta o impide el empleo de esta vía.
- En pacientes con diarreas no se puede emplear.

Las formas farmacéuticas disponibles para la vía rectal son los supositorios, las pomadas y los enemas.

Los supositorios son preparados de forma sólida, en forma de huso o de bala constituida por una base fusible a la temperatura natural del cuerpo que contiene los principios activos. En la Fig. 2.3 se muestran supositorios para la vía rectal.



Fig. 2.3. Supositorios para la vía rectal.

Las pomadas son formulaciones semisólidas que contienen el principio activo en una base apropiada; suelen utilizarse en la mucosa anal, en patologías como las hemorroides y fisuras anales.

Los enemas son soluciones o dispersiones que pueden contener o no fármacos, si lo contienen el objetivo es retener por un tiempo el medicamento en el recto, lo cual no es necesario si están destinados a lograr la evacuación intestinal.

Situaciones especiales

Un supositorio blando se adhiere al envoltorio y es más difícil de introducir en el recto, para aumentar la consistencia del medicamento podemos colocarlo unos minutos en el frío. Aunque los supositorios no deben fraccionarse; en caso de que haya que administrar medio supositorio, hay que hacerlo en sentido longitudinal, de esta forma la cantidad de principio queda más uniformemente distribuida.

Vía parenteral

Este término incluye todas las vías de administración que requieran una inyección o canalización para introducir el fármaco en el organismo, atravesando una o más capas de la piel.

Existen varias categorías principales de inyección parenteral, las de empleo más común: intravenosa o endovenosa, intramuscular, subcutánea o hipodérmica e intradérmica y otras de uso en situaciones especiales: intratecal, epidural, intraarterial, intraarticular, intraperitoneal, intraósea.

En la tabla 2.1, se presentan los tipos de agujas más empleadas en la administración de los tratamientos parenterales.

Tabla 2.1. Tipos de agujas más empleadas en la administración de los tratamientos parenterales.

Vía	Longitud	Calibre	Bisel
Intradérmica	9'5-16 mm	25-26 G (0'5 mm)	Corto
Subcutánea	16-22 mm	24-27 G (0'6 mm)	Medio
Intramuscular	25-75 mm	19-23 G (0'8 mm)	Medio
Intravenosa	25-75 mm	16-21 G (0'9 mm)	Largo
Aguja de carga	40-75 mm	14-16 G (1 mm)	Medio

El *calibre* se refiere al diámetro de la aguja y viene medido en "números G": a mayor calibre, menor "número G".

La *longitud* variará según el número de capas de tejido a atravesar: a mayor número de capas, mayor longitud de la aguja. Su elección también estará condicionada por el tipo de paciente a tratar: adultos, lactantes, escolares, adultos con poca masa muscular, etc.

El *bisel* habla del ángulo de la punta de la aguja, que es el que va a determinar el tipo de corte que se producirá en el momento en el que se atraviese la piel o la mucosa. El bisel puede ser largo (la aguja es más puntiaguda), medio o corto (la aguja es menos puntiaguda, con un ángulo de 45°).

Las formas farmacéuticas destinadas a estas vías reciben el nombre de inyectables y se envasan en recipientes que tienen diferentes capacidades como ampollitas, bulbos y frascos de suero. En la Fig. 2.4, se pueden observar formas farmacéuticas para la vía parenteral.

Ventajas:

- Es la forma más precisa de administración de medicamentos, ya que permite conocer con exactitud la cantidad de medicamento administrada.

- Su administración no depende de la conciencia o juicio del paciente.
- Es muy útil cuando la vía oral no puede emplearse o cuando se trata de principios activos que no se absorben por esta vía.

Desventajas:

- Es invasiva, por lo que puede provocar ciertos riesgos al establecer una vía de comunicación con el exterior.
- Es costosa, ya que requiere además del medicamento de: antiséptico, jeringuillas, agujas, gasas o algodón, guantes y, si la vía es la intravenosa, se añadirán el equipo de perfusión, el torniquete y los sistemas de fijación.
- Todo el material debe ser desechable y aquél que precise estar estéril debe de venir envasado adecuadamente.
- Requiere de una jeringuilla, una aguja, un personal para su aplicación y de condiciones asépticas que garanticen la seguridad del paciente.
- Es dolorosa.

Situaciones especiales

Siempre se deben leer las instrucciones para saber cómo se debe realizar la mezcla, la cantidad de disolvente que se precisa, si se puede desechar o no parte de éste, cuál es su composición, etc.

Antes de introducir la aguja en los envases multidosis, es importante desinfectar el tapón adecuadamente.

Si el paciente debe recibir inyecciones parenterales repetidas, establezca un plan de rotación del sitio de administración.

Nunca debe desecharse directamente el material usado en la vía parenteral, agujas, vidrios rotos, etc., que puedan lastimar o pinchar, deben colocarse en un recipiente de paredes rígidas.

En la Fig. 2.5, se muestra una representación esquemática de algunas variantes de administración parenteral y sus diferencias.



Fig. 2.4. Formas farmacéuticas para la vía parenteral.

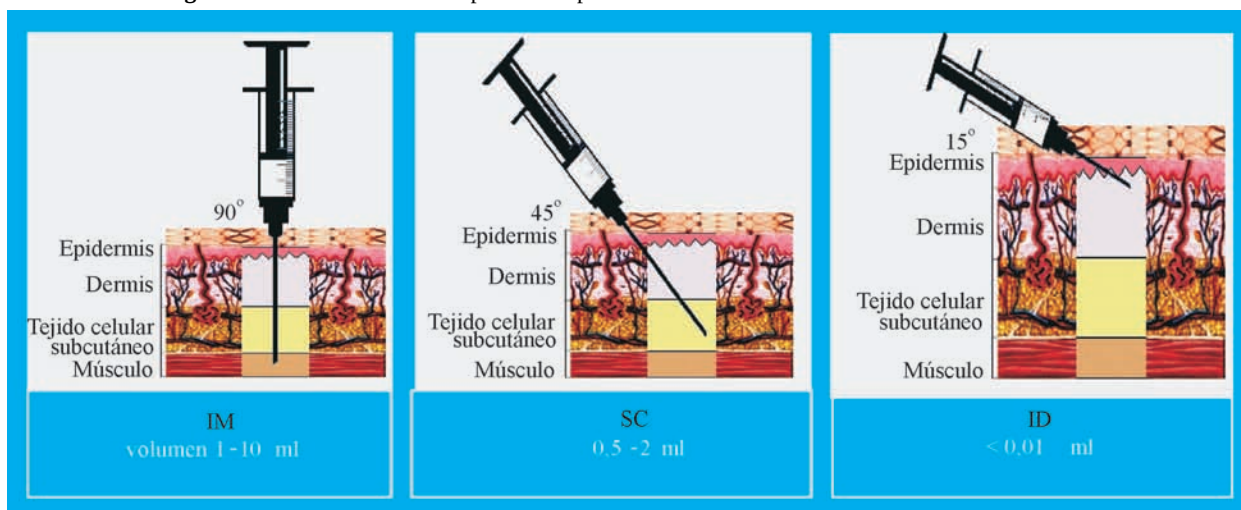


Fig. 2.5. Representación esquemática de algunas variantes de administración parenteral y sus diferencias.

Administración intravenosa

Por esta vía el medicamento se introduce directamente en la circulación eliminando de esta forma el paso de absorción, por lo que permite, de forma rápida, obtener altos niveles del medicamento en sangre y la hacen de elección en casos de urgencia.

Los sitios de inyección intravenosa, en orden de preferencia, incluyen a las venas de la cara dorsal de las manos, la fosa antecubital de la muñeca, de la cara ventral del antebrazo, la subclavia, la yugular externa e interna y las venas superficiales de las piernas y pies, aunque en estos últimos el riesgo de tromboflebitis y embolismo es mayor, por lo que solo se usarán cuando otros sitios no pueden ser empleados. En lactantes, las del cuero cabelludo, en el neonato la umbilical. El sitio debe alternarse si los tratamientos son a largo plazo y evitarse los puntos situados sobre las articulaciones.

Ventajas:

- Es el método más rápido para introducir un medicamento en la circulación, lo que permite obtener un inicio de acción inmediato.
- La entrada del medicamento puede controlarse, se puede suspender su administración si aparecen efectos indeseables.
- La dosificación es precisa, garantiza niveles sanguíneos constante del fármaco.
- Pueden administrarse grandes volúmenes a velocidad constante.
- Es útil para medicamentos que son muy dolorosos, irritantes o de absorción errática por la vía intramuscular (ejemplo: diazepam).

Desventajas:

- La administración muy rápida puede conllevar a la aparición de efectos indeseables, que en muchos casos suelen ser graves o mortales, debido a las altas concentraciones que se alcanzan en el plasma y en tejido y el hecho de que una vez inyectado el medicamento no puede retirarse de la circulación.
- Si se produce extravasación de líquidos irritantes en tejidos extravasculares, pueden aparecer efectos indeseables como inflamación, dolor, necrosis.
- Puede producirse fiebre por pirógenos.
- Se pueden producir incompatibilidades si se mezclan varios productos.
- No se puede emplear soluciones oleosas o suspensiones.
- La entrada accidental de aire puede provocar un embolismo.

Los preparados para esta vía se pueden administrar de 3 formas: infusión continua, infusión intermitente o inyección directa intravenosa (bolo intravenoso).

El objetivo en la infusión continua es mantener una concentración plasmática constante, puede hacerse mediante goteo o empleando una bomba de infusión.

La infusión intermitente se emplea en el caso de fármacos inestables en solución o cuando los niveles séricos o los tisulares del fármaco no se alcanzan de modo adecuado si se administra infusión continua.

El objetivo del bolo intravenoso es obtener rápidamente el nivel requerido del fármaco en plasma; siempre que sea posible debe utilizarse una vena distinta de la que se está administrando una infusión y salvo excepciones debe administrarse muy lentamente.

La infusión continua implica menos manipulación que la intermitente y provoca menos irritación que la inyección directa intravenosa. Si el paciente debe recibir más de un medicamento, le evita el dolor por punciones venosas repetidas de sitios de inyección intravenosa, sin embargo, si se mezclan medicamentos, surgen incompatibilidades por lo que es recomendable emplear un solo fármaco por cada recipiente, tampoco es conveniente para tratamientos a largo plazo.

Situaciones especiales

El recipiente de una solución para administrar por vía intravenosa debe tener visible los datos referentes al momento de su preparación, sus componentes (nombre comercial y concentración y nombre del paciente).

La aminofilina en bolo intravenoso debe administrarse muy lentamente en un tiempo no menor de 20 min, para lograrlo es recomendable dividir el volumen total a pasar entre el tiempo requerido, de esta forma se obtiene el volumen que debe pasarse por minuto.

Los citostáticos o fármacos antineoplásicos, como el fluoracilo, son medicamentos muy irritantes, por lo que deben tomarse todas las medidas para evitar la extravasación de fármacos, ya que pueden producir necrosis tisular intravenosa. Cuando se administra este u otro medicamento tóxico, se recomienda tirar del émbolo varias veces durante la inyección para llenar la jeringuilla con la sangre, lo que contribuye a diluir el fármaco y por otra parte confirma el emplazamiento correcto de la aguja.

Para pasar medicamentos por esta vía, se debe seleccionar, de preferencia, una vena que no sea tortuosa, esté inflamada o endurecida.

Se deben escoger venas grandes si la solución es muy ácida o muy alcalina o hipertónica o la perfusión es a pasar muy rápido, para las soluciones muy viscosas requieren además de una aguja o un catéter de gran calibre.

Si la paciente ha sufrido una mastectomía radical, nunca utilice las venas del lado intervenido.

En recién nacidos, la vena umbilical se debe utilizar por 3 días como máximo, habitualmente se introduce un catéter muy fino por vía epicutánea, que llega a la cava superior; no suelen usarse la subclavia, por peligro de hemorragia pulmonar y la yugular interna se hace difícil por las características anatómicas.

En pacientes adultos graves, en los que se recomienda un abordaje venoso profundo, generalmente suele usarse la vena yugular y la subclavia.

Administración intramuscular

Consiste en la inyección de un medicamento en el tejido muscular, donde existe una perfusión vascular abundante que facilita la absorción rápida de los fármacos.

Los sitios de inyección que se emplean con mayor frecuencia son los músculos glúteos, el dorsoglúteo y ventroglúteo, el músculo vasto externo en la cara lateral del muslo y el deltoides del brazo. En los recién nacidos y niños muy pequeños, se prefiere para la inyección el músculo recto femoral y el vasto lateral.

En la Fig. 2.6 se pueden observar los sitios de administración intramuscular.

Ventajas:

- La absorción es más rápida que por vía subcutánea.
- Pueden administrarse soluciones acuosas u oleosas, emulsiones o suspensiones y sustancias más irritantes.
- Permite volúmenes mayores de medicamentos (1 a 10 mL) que por vía subcutánea.

Desventajas:

- Aunque se pueden inyectar de 1 a 10 mL, volúmenes superiores a los 5 mL pueden producir dolor por distensión.
- Puede producirse embolismo si se inyecta accidentalmente una solución oleosa o una suspensión en una vena o arteria.
- La inyección de sustancias irritantes pudiese producir escaras o abscesos locales.
- La inyección en el nervio ciático puede conducir a parálisis y atrofia de los músculos en el miembro inferior.

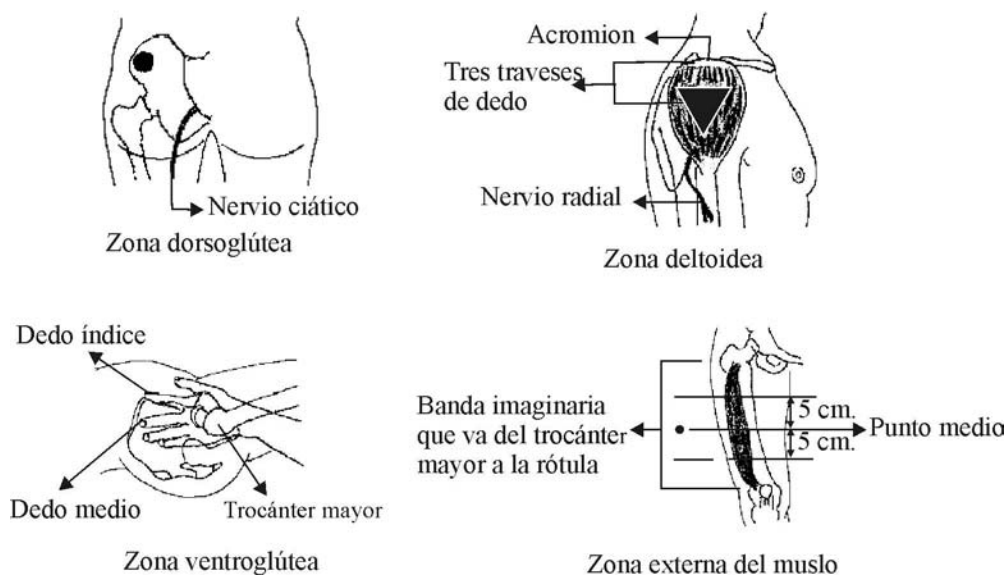


Fig. 2.6. Sitios de administración intramuscular.

Situaciones especiales

Para la vía intramuscular se debe seleccionar cuidadosamente el punto de inyección, no debe tener lesiones, inflamaciones, vellos o marcas de nacimiento.

En pacientes obesos el espesor del tejido adiposo subcutáneo de la región glútea está incrementado y muchas veces, supera la longitud de la aguja, por lo que es recomendable usar otro sitio alternativo de administración para que la inyección no produzca inflamación.

En pacientes con tratamiento anticoagulante, el riesgo de hematomas se incrementa debido a que el músculo es un tejido muy vascularizado.

El hierro dextrano o inferón, indicado por vía i.m. en la anemia ferripriva cuando la terapéutica oral no es factible, requiere una técnica especial (en Z) para administrarlo, que consiste en desplazar lateralmente la piel, de forma que el trayecto de la aguja quede cerrado después de la inyección. Esta técnica evita que al sacar la aguja, el líquido refluya provocando cambios de la pigmentación permanentes en la piel.

Al administrar medicamentos por vía s.c. e i.m., excepto si es heparina porque podría provocar un hematoma, la aguja debe aspirarse antes de inyectar y comprobar si aparece reflujo de sangre para evitar una inyección intravenosa accidental. Usualmente, aplicar un masaje ligero contribuye a distribuir el medicamento en un área mayor, pero está contraindicado para medicamentos irritantes como la cefazolina, el inferón o la heparina.

Administración subcutánea

Por esta vía el medicamento es inyectado en el tejido celular subcutáneo. Se emplea para provocar efectos

sistémicos como ocurre con la insulina, o la heparina. También se utiliza con el objetivo de obtener efecto local, por ejemplo en la anestesia local. Numerosas vacunas se aplican por esta vía.

Esta zona tiene la característica de ser rica en grasa y en terminaciones nerviosas libres y poco vascularizada. En general, la velocidad de absorción de los medicamentos es menor que en la vía intramuscular; aunque hay excepciones como el caso de la heparina.

Hay formas de modificar la velocidad de absorción por esta vía, por ejemplo puede aumentar si se da masaje o si se añade la enzima hialorunidasa al preparado (degrada la matriz intracelular), se retarda si se añade un vasoconstrictor, como la adrenalina, a un anestésico local.

Los principales sitios de inyección subcutánea son la cara externa del brazo, el tejido abdominal laxo, la cara anterior del muslo y el área subescapular de la espalda. En la Fig. 2.7 se muestran los sitios de administración subcutánea.

Ventajas:

- Permite la administración de microcristales, suspensiones o "pellets" que forman pequeños depósitos a partir de los cuales se absorbe gradualmente el medicamento por largo período de tiempo y así se prolonga su efecto (ejemplo: implantes hormonales que se utilizan como anticonceptivos).

Desventajas:

- Sólo permite la administración de pequeños volúmenes (0,5 a 2 mL) para no provocar dolor por distensión.
- No permite la administración de sustancias irritantes que puedan producir dolor intenso y destrucción de tejido.

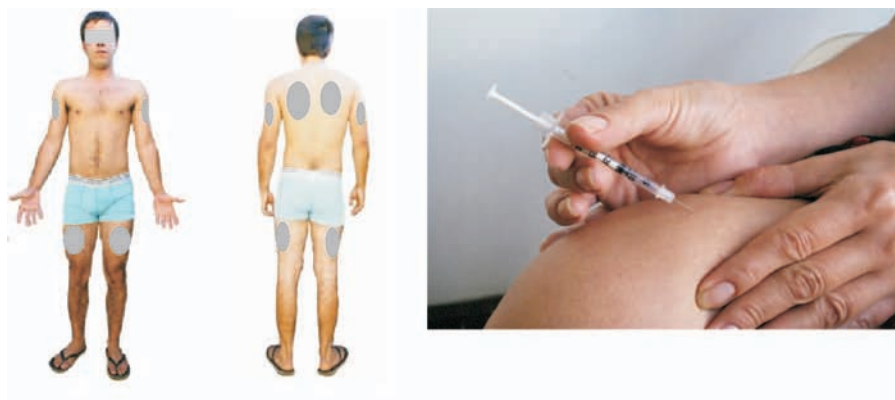


Fig. 2.7. Sitios de administración subcutánea.

Administración intradérmica

Por esta vía el fármaco se inyecta en la dermis, inmediatamente por debajo de la epidermis, tras la inyección debe aparecer una pequeña ampolla o roncha en el sitio de aplicación. Se utiliza para algunas vacunas en las pruebas de sensibilidad cutánea para el diagnóstico de enfermedades alérgicas y en la prueba de Mantoux.

Las áreas del cuerpo más empleadas son la parte media anterior del antebrazo y la región subescapular de la espalda; la cantidad a administrar suele ser muy pequeña (no más de 0,1 mL).

Otras vías de administración parenteral

Son vías que requieren más habilidades del personal especializado que las va a aplicar.

Intratecal o subaracnoidea. Se usa para producir una acción local sobre las meninges o sobre las raíces de los nervios raquídeos, alcanzándose más altas concentraciones en la médula que en otros sitios del sistema nervioso central, por ejemplo: anestésicos locales para producir anestesia regional, antimicrobianos para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central.

Epidural. Se obtiene una concentración del fármaco menor en la médula espinal que con la administración intratecal; algunos anestésicos y analgésicos se administran por esta vía.

Intraarterial. Esta vía suele emplearse cuando se desea localizar el efecto de un fármaco en un órgano determinado; en el hombre se emplea en ocasiones para la administración de medios diagnósticos, en el tratamiento del cáncer para la administración de medicamentos antineoplásicos.

Intraarticular. No se emplea con frecuencia debido, entre otros factores, al alto riesgo de infección al que se asocia; los corticosteroides pueden administrarse por esta vía.

Intraperitoneal. La cavidad peritoneal tiene una gran superficie de absorción, esta vía no se emplea de rutina por el peligro de crear adherencias o provocar infecciones.

Intraósea. Es un acceso vascular de urgencia vital, su utilización se basa en el hecho de que la cavidad medular de los huesos largos está ocupado por una rica red de capilares sinusoides que drenan a un gran seno venoso central, que no se colapsa ni siquiera en situación de paro cardiorrespiratorio, el paso de los fármacos y líquidos a la circulación general se produce con una rapidez similar a como lo harían por cualquier otra vena periférica. Está indicada en niños de 6 años o menos de edad, en los que no se ha podido canalizar vía venosa en 90 s o después de 3 intentos. Constituye una medida temporal mientras no se obtiene otro acceso venoso.

En la Fig. 2.8 se puede observar el sitio de administración intraósea.

Las formas farmacéuticas para la administración parenteral se agrupan en:

- Preparaciones que contienen el principio activo en polvo o liofilizados que deben ser diluidas convenientemente con un líquido apropiado antes de inyectarse o administrarse.
- Preparaciones inyectables: aquellas en que el principio activo se encuentra ya disuelto, emulsionado o suspendido en agua o en un líquido no acuoso conveniente.

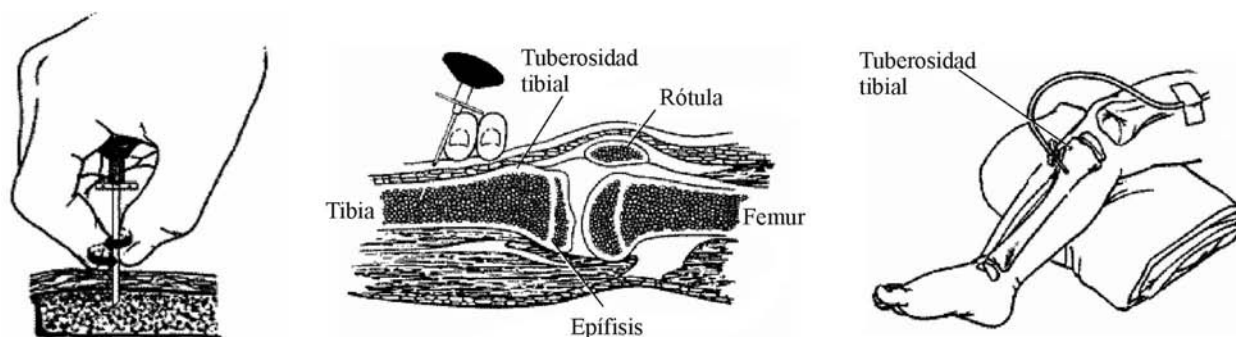


Fig. 2.8. Administración intraósea.

- Preparaciones inyectables para infusión: soluciones acuosas o emulsiones de aceite en agua, isotónicas con respecto a la sangre.

Existen otras variantes aunque su costo es elevado. Las jeringas prellenadas monodosis, que vienen listas para administrar el medicamento y desecharlas después, y los implantes o pellets, que consisten en pequeños comprimidos que se colocan subcutáneamente para garantizar la liberación del principio activo a lo largo de un tiempo prolongado.

Vía inhalatoria

Por esta vía el medicamento se pone en contacto con el tracto respiratorio, para ejercer acciones locales sobre el árbol bronquial o pasar de los alvéolos al torrente circulatorio, provocando una respuesta sistémica, favorecida por la amplitud de la superficie del epitelio alveolar, a su gran permeabilidad y a la buena irrigación de los pulmones.

En las Figs. 2.9 A y B, se muestra la administración de medicamentos por vía inhalatoria.

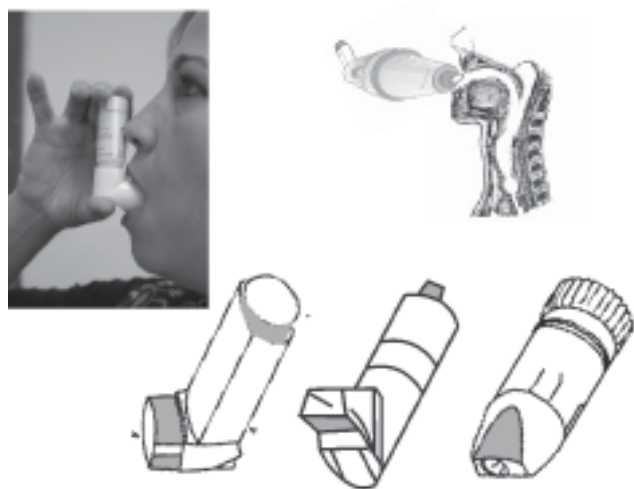


Fig. 2.9 A. Administración inhalatoria.

El grado de penetración del fármaco en el tracto respiratorio depende de la profundidad con que inspire el paciente, el estado congestivo de las mucosas y el tamaño de la partícula. Esta vía es muy empleada para la aplicación local de medicamentos, como por ejemplo: el salbutamol, del grupo de los broncodilatadores y la beclometasona, de los antiinflamatorios, para el asma bronquial.

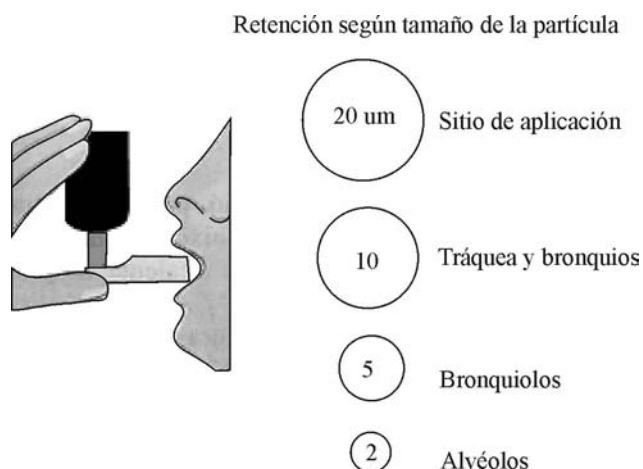


Fig. 2.9 B. Administración inhalatoria.

Ventajas:

- Requiere de dosis pequeñas del medicamento debido a que los efectos aparecen rápidamente.
- En muchos casos permite la autoadministración.

Desventajas:

- No es posible la dosificación exacta ya que parte de ésta se pierde porque se queda en el aire, se deglute, además en las porciones altas del árbol respiratorio también quedan restos de la misma. La técnica inadecuada puede traer como consecuencia una disminución del efecto del medicamento.
- El alivio rápido de los síntomas en muchos casos estimula el abuso.
- Pueden producirse efectos indeseables debido a la rápida absorción de fármacos potentes.
- Puede producir tos y raramente broncoespasmo por irritación en tráquea y bronquios.
- En niños y en ancianos no siempre resulta útil debido a su dificultad para una correcta técnica de inhalación.
- El paciente debe ser capaz de cooperar a menos que se trate de ventilación mecánica.
- Si el nebulizador no se mantiene limpio, constituye una fuente de infección.

Las formas farmacéuticas disponibles para la administración por vía inhalatoria son los aerosoles, que consisten en suspensiones de partículas sólidas o líquidas en un gas, donde los ingredientes terapéuticos activos están disueltos o suspendidos.

Para su administración se emplean inhaladores o envases medidos o presurizados, cada pulsación

desprende la dosis precisa (spray), se consideran cómodos y son baratos. Se han desarrollado inhaladores con accesorios como los dispositivos espaciadores, con ellos se logra que mayor cantidad de partículas puedan ser inhaladas, ya que reducen la velocidad del aerosol y por tanto su impacto sobre la orofaringe.

También se usan nebulizadores que pueden ser de varios tipos, a veces se acoplan a un compresor de aire eléctrico, que permite suministrar el medicamento a través de una máscara o boquilla; mientras el paciente está respirando normal, no requiere de ninguna destreza especial, pero tiene como inconvenientes: el costo elevado, que necesita de una red eléctrica o batería para su funcionamiento y requiere dosis mayores del medicamento para conseguir un efecto equivalente a un inhalador; por ejemplo, el salbutamol puede administrarse con todas las variantes.

Situaciones especiales

Es importante mantener limpio el plástico de la boquilla del spray, por lo que debe lavarse en agua caliente al menos 2 veces a la semana.

Existe una forma de saber si el envase de un inhalador está lleno o vacío, se separa de la boquilla y se sumerge en un recipiente con agua; si se sumerge, está lleno, si flota está vacío.

- Es una técnica sencilla, que generalmente permite la autoadministración.
- Pueden aplicarse altas concentraciones del medicamento en la lesión.
- Alivio rápido del dolor y el prurito.
- Menor incidencia de efectos colaterales adversos y reacciones alérgicas que con fármacos sistémicos.

Desventajas:

- Muchas veces resulta incómoda o poco estética para el paciente.
- No siempre se alcanzan las concentraciones requeridas del medicamento en las capas profundas de la piel y se precisa de la utilización concomitante de otra vía para obtenerlas.
- Si la superficie tratada es extensa o si la piel está lesionada, pueden aparecer efectos indeseables por absorción cutánea especialmente.
- En algunos casos puede provocar irritación local.
- Los medicamentos pueden manchar la piel, la ropa de vestir o la de cama.
- Si la superficie a tratar es amplia, la técnica de aplicación puede requerir bastante tiempo.
- Dependiendo de la zona afectada, el enfermo puede tener dificultad para aplicarse él mismo el medicamento.

Administración cutánea

Consiste en la aplicación tópica de medicamentos sobre la piel con el objetivo de obtener un efecto local, a diferencia de la administración percutánea o transcutánea, que describiremos más adelante, la que persigue un efecto sistémico por liberación prolongada del principio activo y a distancia del sitio de aplicación.

La tasa de absorción de un medicamento por la piel es directamente proporcional a la vascularización, el tamaño de la superficie de aplicación y el grado de hidratación. También influye si el estrato córneo está lesionado o no y se relaciona inversamente con el grosor de la piel en el sitio de aplicación, lo que depende de la queratinización y de la edad del paciente.

Con respecto al medicamento, penetran más fácilmente las sustancias liposolubles y la absorción es directamente proporcional a la concentración del principio activo.

Ventajas:

- Permite la aplicación directa en el sitio afectado.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica pueden ser líquidas, semisólidas y sólidas:

Formas líquidas: las lociones y los linimentos son preparados en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones. Las lociones deben agitarse antes de usarse y se aplican sobre la piel sin friccionar y al evaporarse el solvente deja sobre la misma los principios activos. Los linimentos se aplican mediante fricción.

Otras formas líquidas de aplicación incluyen las tinturas, champú antiséptico y aerosoles.

Formas semisólidas: las pastas son pomadas que contienen una alta proporción de polvos. Tienden a favorecer la absorción de secreciones cutáneas, por lo que reducen y repelen la humedad. Los ungüentos o pomadas son preparados de consistencia blanda intermedia entre las pastas y cremas, untuosas y adherentes a la piel y las mucosas, por lo que proporciona un contacto más prolongado con la medicación, pero están contraindicados en lesiones infestadas, ya que producen una película aislante que favorece el desarrollo de gérmenes anaerobios. Las cremas son más fluidas que las anteriores y por tanto,

más fáciles de extender, lubrican y actúan como capa protectora. El gel o jaleas tienen aspecto gelatinoso y mayor extensibilidad. Las espumas son una emulsión contenida en un paquete presurizado; cuando la emulsión es expelida del recipiente, el gas propelente se expande y origina la espuma emulsión.

Formas sólidas: polvos dérmicos que están constituidos por una o varias sustancias finamente divididas y mezcladas de manera homogénea, su aplicación favorece la sequedad de la piel, reduce la humedad y la maceración.

Situaciones especiales

Se debe aplicar el medicamento sobre la piel o cuero cabelludo limpios.

No requiere guantes a menos que el paciente tenga una enfermedad contagiosa o el enfermero sea alérgico al medicamento.

Se debe proteger la intimidad del paciente si la aplicación es por todo el cuerpo.

Para tratar grandes superficies corporales se usan baños medicamentosos, que además de hidratar, ablandan las costras y escamas, ayudan a eliminar los tejidos dañados y dejan una película de medicamento sobre la piel.

Cuando se aplican medicamentos para disolver el tejido necrótico o purulento de quemaduras, úlceras de decúbito, etc., debe evitarse que la sustancia toque el tejido sano, protegiéndose con una pomada de vaselina.

Administración por las mucosas

Consiste en la aplicación directa de medicamentos sobre las mucosas de orificios naturales como la conjuntiva ocular, oído, fosas nasales, la orofaringe, la uretra y la vagina.

A diferencia de la piel, las mucosas son tejidos muy irrigados y no cubiertos por queratina, lo que provoca un mayor grado de penetración de los medicamentos aplicados sobre ellas, que en algunos casos puede causar efectos adversos sistémicos, además de ser mucho más sensibles a sustancias irritantes. En la Fig. 2.10, se muestran diferentes vías de administración de medicamentos por las mucosas.

Existen variadas formas farmacéuticas para la administración mucosal:

En la conjuntiva ocular se utilizan los colirios, que son soluciones estériles, poco irritantes, que se aplican en forma de gotas directamente en los ojos, no se recomienda instilar más de 2 gotas en cada aplicación.

Para la mucosa de las fosas nasales y conducto auditivo externo están disponibles las gotas nasales y óticas, que son soluciones destinadas a aplicar en pequeños volúmenes.

En la orofaringe se aplican comprimidos, colutorios y gargarismos que se introducen por vía oral, pero no se degluten, para que ejerzan una acción local.

Para la mucosa uretral se dispone de bujías o candelillas, parecidos a los supositorios pero mucho más finos.

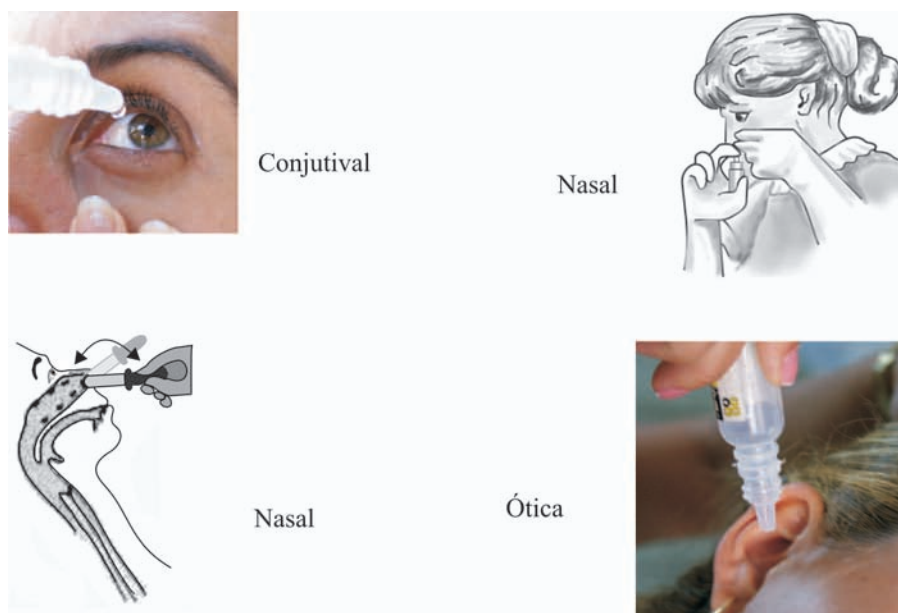


Fig. 2.10. Administración de medicamentos por las mucosas.

En la vagina se utilizan los óvulos, las tabletas vaginales, las pomadas, geles y cremas. Los óvulos son supositorios de forma ovoidea, se recomienda aplicarlos de noche para obtener una acción más prolongada.

Administración percutánea o transcutánea

Consiste en administración de principios activos a través de la piel pero con el objetivo de ejercer una acción sistémica, permiten obtener un efecto relativamente constante y prolongado de fármacos de vida media corta. Se aplican diversos medicamentos como los antiinflamatorios, la nitroglicerina para la cardiopatía isquémica, los estrógenos en terapia hormonal de reemplazo y nicotina para el abordaje terapéutico del tabaquismo. Deben colocarse sobre la piel fina, limpia, no lesionada, ni irritada y desprovista de pelos.

Ventajas:

- Evita el efecto del primer paso.
- Permite obtener niveles plasmáticos estables del fármaco.
- Se logra un mejor cumplimiento terapéutico.
- Se reducen los efectos indeseables.
- Permiten el uso adecuado de principios activos de vida media corta.

Desventajas:

- Sólo debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con afecciones crónicas, ya que el estado de equilibrio en plasma demora cierto tiempo en alcanzarse, debido a la lenta difusión del principio activo.
- Sólo son útiles para fármacos liposolubles y de pequeña masa molecular, para que pueda penetrar a través de la capa córnea.

Los sistemas transdérmicos disponibles para este tipo de administración son: el parche tipo matricial y reservorio que utilizan membranas microporosas que propician la liberación continua del fármaco mediante difusión pasiva y la iontoforesis; se

colocan 2 electrodos sobre la piel que hacen que un fármaco cargado la atraviese a favor de un gradiente eléctrico.

Bibliografía

- Álvarez Corredera, M. (2002): Vías de administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas. En *Farmacología General* (Morón-Levy, comps.), Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, pp. 22-33.
- Chambers, H.F. (2007): Betalactam antibiotics & other inhibitors of cell wall synthesis; Chloramphenicol, Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin & Streptogramins; Aminoglicosides & Spectinomycin; Sulfonamides, Trimethoprim & Quinolones. En *Basic & Clinical Pharmacology* (Katzung BG, ed.) 10th Ed. Mc Graw-Hill, pp. 734-781.
- Debesa García, F., R. Fernández Argüelles y J. Pérez Peña (2004): La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. *Rev Cubana Farm*; 38 (3), pp.1-1. ISSN 0034-7515.
- Diggle, L., J.J. Deeks y A.J. Pollard (2006): Effects of de needle size on immunogenicity and reactogenicity of vaccines in infants: randomised controlled trials *BMJ* vol:10.1136/bmj.3806.70454.7C
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): *Mosby's Pharmacology in Nursing*. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Morón Rodríguez, F. (2002): Plantas medicinales y medicamentos herbarios. En *Farmacología General* (Morón-Levy, comps.), Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, pp. 195-205.
- Negrín, A., J. Garbey, J. Cañet, M. Pérez, A. Pérez, et al. (2001): *Farmacología*. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, pp. 15-20.
- Nisbet, A.C. (2006): Intramuscular gluteal injections in the increasingly obese population: retrospective study. *Brist.Med.J.*, 332: 637-38.
- Perry, A.G. y P.A. Potter (1998): *Guía clínica de enfermería. Técnicas y procedimientos básicos*. Harcourt Brace, Madrid, 4ta. Ed., pp. 207-10.
- Pinnell, L.M. (1996): *Nursing Pharmacology*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 704-764.
- Pradillo García, P. (2003): *Farmacología en Enfermería*. Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, 534 pp.
- Tarazona Santabalbina, F., M.P. Gil Ibáñez, A. Barbado Cano y A. Julián Jiménez (2004): Técnicas invasivas en urgencias. En *Manual de Protocolos y Actuación en Urgencias* (A. Julián Jiménez, ed.). Toledo: Complejo Hospitalario de Toledo, España, 2 da. Ed., pp. 59-86.
- Velazco, M.A. (1993): Oferta y selección de medicamentos. En *Farmacoepidemiología* (G.P.A. Carvajal, comp.) Editorial Sec. Pub. Univ. Valladolid, pp. 145-62.



Capítulo 3

Farmacodinamia y farmacocinética

Dr. Ernesto Groning Roque

Cuando se administra un medicamento al organismo humano, se establecen interacciones que pueden ser de 2 tipos:

1. Las acciones del medicamento sobre el organismo. La *farmacodinamia* es la rama de la farmacología que estudia el "efecto" producido por una determinada "concentración" del medicamento.
2. Las acciones del organismo sobre el medicamento. Después de administrar una o varias "dosis" de un medicamento, los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción determinan que se alcance una determinada "concentración" del fármaco en el plasma y/o el/los órgano (s) diana. La *farmacocinética* es la encargada del estudio de los procesos anteriormente mencionados (Fig. 3.1).

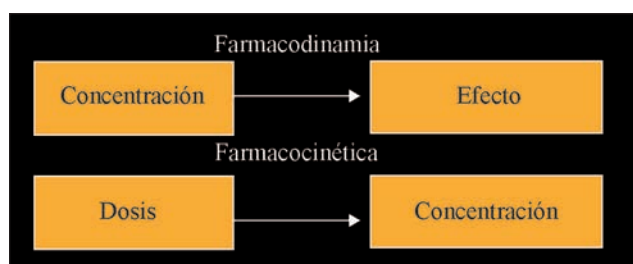


Fig. 3.1. Interacciones que se establecen entre el organismo y el medicamento.

Farmacodinamia

El efecto de los medicamentos se produce, en la gran mayoría de los casos, mediante la unión e interacción con moléculas reguladoras que activan o inhiben procesos que normalmente se llevan a cabo

en el organismo y que reciben el nombre de receptores.

De estos últimos se puede decir:

- Los receptores son sitios de unión.
- Los receptores son sitios de interacción. Esta interacción puede realizarse mediante fuerzas intermoleculares, atracción iónica, puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, enlaces covalentes; es además, dinámica y modifica, tanto al medicamento, como al receptor. Como resultado de ella se inducen cambios conformacionales en este último que alteran su actividad, desencadenando una serie de eventos bioquímicos y biofísicos que conducen a un "efecto farmacológico" (Fig. 3.2).

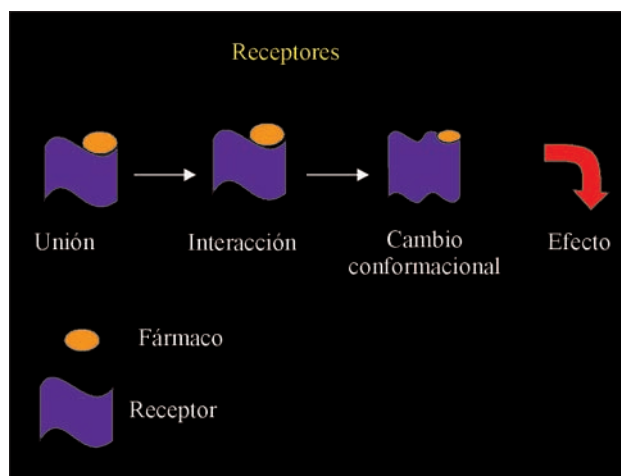


Fig. 3.2. Representación esquemática de la unión e interacción de los medicamentos con moléculas reguladoras en el organismo.

La mayoría de los receptores son de naturaleza proteica, probablemente porque su estructura polipeptídica proporciona la diversidad y especificidad necesarias en cuanto a estructura y a carga eléctrica.

Los receptores que mejor han sido caracterizados son las *proteínas reguladoras*, que median la acción de señales químicas endógenas (neurotransmisores, autacoides y hormonas). Estos tipos de receptores han sido denominados receptores fisiológicos.

Otros tipos de proteínas que han sido identificadas como receptores para medicamentos incluyen a *enzimas*, que pueden ser inhibidas o menos comúnmente activadas por unión a medicamentos; por ejemplo: la dihidrofolato reductasa, que es el receptor para el metotrexato; *proteínas de transporte*, como la ATPasa Na⁺/K⁺ dependiente, que es el receptor para los digitálicos y *proteínas estructurales* como la tubulina, el receptor para la colchicina, una sustancia antiinflamatoria (cuadro 3.1).

Cuadro 3.1. Naturaleza del receptor.

Los receptores son:

- Proteínas reguladoras
- Enzimas
- Proteínas de transporte
- Proteínas estructurales

Clasificación general de receptores farmacológicos:

Adrenérgicos	Alfa	Alfa ₁ , Alfa ₂
	Beta	Beta ₁ , Beta ₂
	Dopaminérgicos	D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄
Colinérgicos	Muscarínicos	M ₁ , M ₂ , M ₃
	Nicotínicos	N _n , N _m
Receptores para autacoides	Histaminérgicos	H ₁ , H ₂
	Serotoninérgicos	5-HT ₁ , 5HT ₂
	Angiotensina	AT ₁ , AT ₂
	Quininas	
	Prostaglandinas	
Otros	Purinérgicos	P ₁ , P ₂
	Hormonas	
	Opioides	μ, σ, κ,
	Aminoácidos	Gaba, Glicina
	Medicamentos	

De acuerdo al comportamiento de los medicamentos frente a los receptores, estos se pueden clasificar en 2 grandes grupos (Fig. 3.3).

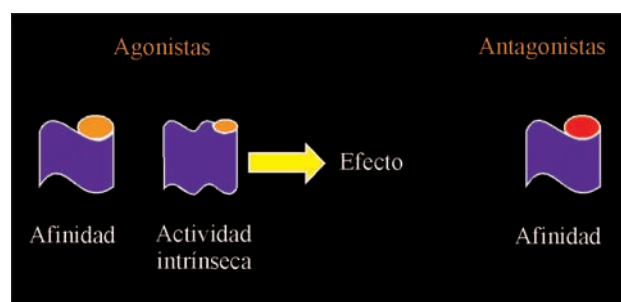


Fig. 3.3. Características de los fármacos agonistas y antagonistas.

1. Agonistas: son fármacos que se unen a los receptores y como consecuencia de la interacción que se establece entre ellos, se produce una serie de eventos que conducen a un efecto farmacológico.
2. Antagonistas: son fármacos que impiden la acción de los agonistas (se unen a los receptores pero no los activan).

Afinidad y actividad intrínseca. Se denomina *afinidad* a la capacidad que tiene un medicamento para unirse a un receptor. La característica que tienen algunos fármacos para, una vez unidas al receptor, provocar cambios de conformación que producen una cadena de eventos que conducen a un efecto, se denomina *actividad intrínseca*.

Los agonistas poseen afinidad por el receptor y actividad intrínseca. Los antagonistas poseen afinidad por los receptores, los ocupan e impiden de esta manera, la acción de los agonistas (carecen de actividad intrínseca).

Tipos de antagonismo entre medicamentos

El antagonismo en el que la interacción entre el agonista y el antagonista se produce a nivel del mismo sitio receptor se denomina **antagonismo farmacológico**. Este puede ser competitivo o no competitivo.

El antagonismo competitivo puede ser reversible o irreversible.

En el *antagonismo competitivo reversible*, al elevar suficientemente las concentraciones del agonista, se logra desplazar al antagonista de su unión con el receptor y por lo tanto, vencer el efecto producido por él.

En el *antagonismo competitivo irreversible*, el antagonista forma enlaces covalentes con el receptor. Esto provoca que no pueda desplazarse de su unión con el receptor, aunque se aumente la concentración del agonista.

El antagonismo no competitivo se caracteriza porque el antagonista no ocupa el sitio receptor sino un sitio integrante del mecanismo transductor de señales (Fig. 3.4).

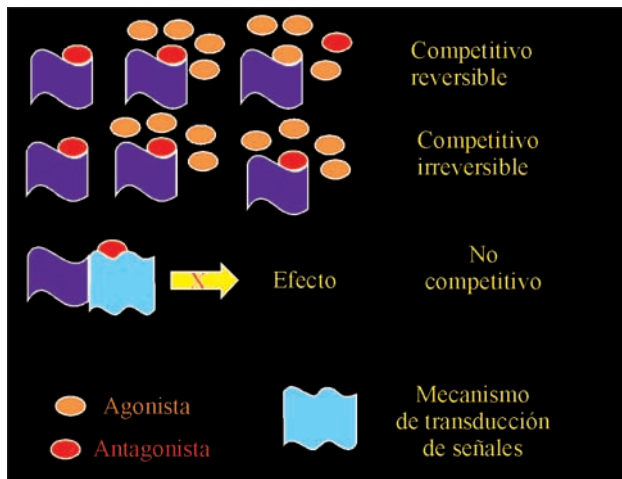


Fig. 3.4. Diferencias entre el antagonismo competitivo reversible, competitivo irreversible y no competitivo.

El **antagonismo químico** ocurre entre 2 medicamentos, por neutralización de cargas eléctricas. Por ejemplo, la heparina cargada electronegativamente es inactivada por el sulfato de protamina, que tiene carga positiva.

En el **antagonismo fisiológico** los fármacos producen acciones farmacológicas opuestas, actuando sobre diferentes tipos de receptores. Por ejemplo, durante una crisis de asma se liberan sustancias que interactúan con receptores específicos para ellas en el músculo liso bronquial y producen broncoconstricción. La administración de adrenalina o salbutamol, actuando sobre receptores Beta 2, producen el efecto opuesto: broncodilatación (Fig. 3.5).

Hasta ahora se ha considerado la interacción medicamento-receptor en términos conceptuales. Sin embargo, se deben comprender los mecanismos moleculares mediante los que actúan los medicamentos. Esta comprensión es particularmente importante para medicamentos que mimetizan o bloquean la señalización producida por neurotransmisores u hormonas.

La transducción de señales a través de la membrana se realiza mediante los mecanismos moleculares siguientes:

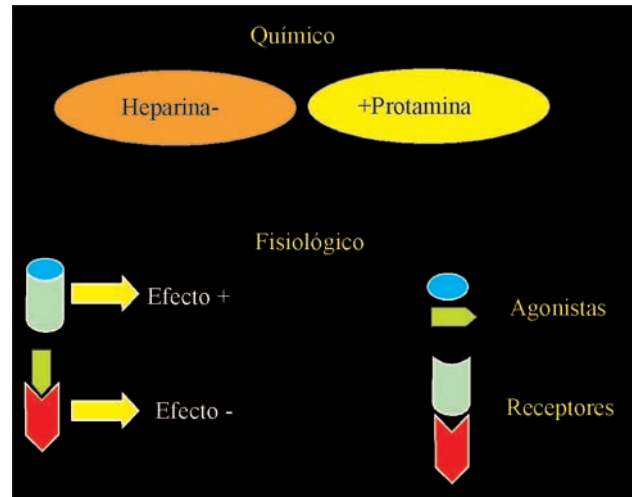


Fig. 3.5. Representación diagramática de los antagonismos químico y fisiológico. Los signos + y - se refieren, en el antagonismo químico, a moléculas con carga positiva y negativa; en el antagonismo fisiológico representan acciones farmacológicas opuestas.

- Una sustancia (ligando) liposoluble que atraviesa la membrana plasmática y se une a una macromolécula intracelular (receptor). El complejo fármaco-receptor se une subsecuentemente al ADN modificando la expresión de genes. La respuesta obtenida es lenta (horas).
- Un receptor transmembrana (enzimas) por ejemplo: tirosín quinasas reconocen ligandos como insulina y varios factores de crecimiento. Estos se unen al dominio o región extracelular del receptor y activan el sitio enzimático en el dominio citoplasmático, permitiendo la fosforilación de proteínas. Esto trae como consecuencia la modificación de las propiedades de las proteínas o influye en sus interacciones con otras proteínas efectoras. Los efectos resultantes de este mecanismo tardan minutos en aparecer.
- Una proteína receptora transmembrana mediante una proteína G (llamadas así porque interactúan con nucleótidos de guanina), transforman las señales de los ligandos en activación o inhibición de proteínas efectoras (enzimas, canales iónicos, proteínas contráctiles, proteínas de transporte). La respuesta aparece segundos después de activarse este mecanismo.
- Receptores localizados en la membrana, acoplados a un canal iónico que se abre o cierra (originando cambios en el potencial transmembrana) mediante su unión a un ligando. Mediante este mecanismo

actúan los neurotransmisores que producen efectos en el orden de los milisegundos (Fig. 3.6).

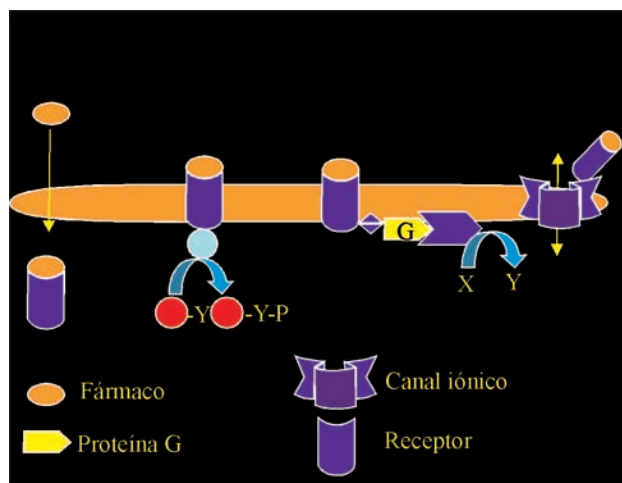


Fig. 3.6. Representación esquemática de los mecanismos de transducción de señales a través de la membrana.

Como puede apreciarse, un fármaco no crea efectos sino que modula funciones que ya existen en un sistema biológico.

A pesar de que la interacción con receptores constituye el eslabón principal en la acción de los medicamentos, esta concepción no es aplicable a ciertos compuestos: antiácidos, expansores plasmáticos, diuréticos osmóticos, etc.

Se puede entonces concluir en que los efectos de los fármacos pueden ser:

- Mediados por receptores.
- No mediados por receptores.

El conocimiento de la teoría de receptores permite aplicar una terapéutica más racional, ya que posibilita establecer una relación más adecuada entre medicamentos administrados y efectos producidos en el organismo.

Farmacocinética

Para que un fármaco produzca el efecto deseado, es necesario que alcance una determinada concentración en el órgano diana (generalmente se asume que la concentración plasmática es un reflejo de la concentración en el órgano diana). Esta concentración y el tiempo que se mantiene, dependen de la dosis administrada y de los procesos (que son objeto de estudio de la farmacocinética) de: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos procesos reflejan el movimiento de los fármacos desde que ingresan hasta

que son eliminados por el organismo, son dinámicos, se superponen e implican además el paso del fármaco a través de membranas celulares.

Transporte de fármacos a través de las membranas celulares

Se define como biotransporte el movimiento de moléculas a través de las membranas celulares y los mecanismos que utiliza se denominan mecanismos de transporte. Estos pueden ser de 2 tipos: pasivos o activos.

Procesos pasivos: las moléculas de sustancias no iónicas atraviesan la membrana por difusión pasiva, siguiendo un gradiente de concentración que aporta la energía potencial necesaria para que el fármaco atraviese la membrana, dependiendo de su solubilidad en la bicapa lipídica (mientras más liposoluble sea la sustancia, más fácilmente atraviesa las membranas).

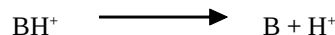
Las sustancias iónicas atraviesan la membrana, en dependencia de las diferencias de pH (que a su vez influye en el gradiente electroquímico del ión y en el grado de ionización de la molécula).

En general, los fármacos se comportan como ácidos o bases débiles.

Para un ácido débil, la reacción de ionización es:



Para una base débil, la reacción de ionización es:



En los ácidos y bases débiles existe un equilibrio entre la forma no ionizada (B; AH) más liposoluble y la forma ionizada (BH⁺; A⁻) menos liposoluble. La forma ionizada también atraviesa la membrana, pero con menor facilidad.

Las diferencias osmóticas o hidrostáticas, a ambos lados de la membrana, son responsables de la difusión de agua a través de ella. Algunas moléculas hidrosolubles pequeñas atraviesan la membrana por este mecanismo (si las moléculas sobrepasan los 100 o 200 Da no pueden atravesar la membrana).

En la mayoría de las membranas endoteliales de los capilares (excepto en el SNC) los espacios intercelulares (poros intercelulares) son tan grandes que los fármacos difunden libremente a través de ellos.

Un mecanismo que ha sido relacionado con la absorción de fármacos es la pinocitosis, que consiste en la formación y movimiento de vesículas a través de las

membranas. No obstante, se ha señalado que carece de significación desde un punto de vista cuantitativo.

Previo a la absorción, el fármaco necesita estar desintegrado, disuelto y en forma libre.

En los procesos activos una macromolécula de membrana ejecuta el transporte del fármaco al interior de la célula, utilizando energía proveniente del metabolismo celular. La absorción de sustancias, como el calcio, el fluorouracilo y la L-dopa, dependen de transportadores específicos.

Absorción

La absorción de un fármaco se define como el paso de un medicamento desde su sitio de administración hacia la sangre. Generalmente, el medicamento debe llegar al torrente circulatorio antes de alcanzar el órgano diana, excepto cuando se administra con la finalidad de obtener efectos locales.

Existe un período de latencia entre el momento de la administración y la aparición del efecto, que está determinado por la velocidad de absorción, que depende, a su vez, de la vía de administración. Cuando se utiliza la vía intravenosa, la concentración máxima se obtiene inmediatamente al no haber absorción por esta vía. Cuando la administración se realiza por vía oral o intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas son menores y se alcanzan más lentamente.

Factores generales que condicionan la absorción. La velocidad de disolución, el pH del medio, la liposolubilidad, la superficie de absorción, el grado de vascularización, el gradiente de concentración y la vía de administración, son factores que condicionan el paso de los fármacos a través de las membranas y por lo tanto, condicionan la absorción.

Un fármaco en solución acuosa se absorbe más rápidamente que otros en forma sólida. Este debe disolverse primero en la biofase acuosa antes de ser absorbido. Cuando los medicamentos son poco solubles en agua, como es el caso de la aspirina, la velocidad de disolución determina la absorción (para las formas farmacéuticas sólidas, el tamaño de la partícula influye en la velocidad de disolución y por lo tanto en la velocidad de absorción).

Para que los medicamentos administrados por vía oral sean absorbidos, deben atravesar el epitelio del tracto gastrointestinal, que es de naturaleza lipídica. Por lo tanto, los fármacos no ionizados (liposolubles) se absorben en el estómago y en el intestino a una velocidad proporcional a su coeficiente de partición lípido/agua.

Los fármacos de naturaleza ácida, como la aspirina, se hallan fundamentalmente en forma no ionizada (liposoluble) en el pH ácido del estómago y se absorben desde aquí (no obstante, la absorción desde el estómago es lenta debido a que la mucosa es gruesa, el área de absorción pequeña y recubierta de mucus, por eso, en general, un aumento del vaciamiento gástrico aumenta la absorción del fármaco). Los de naturaleza básica como la morfina, se encuentran en forma ionizada (hidrosoluble) y comienzan a absorberse cuando alcanzan el duodeno porque el pH se torna básico (a pH básico, los fármacos básicos se encuentran preferentemente en forma no ionizada, más liposolubles).

La absorción es proporcional a la superficie de absorción; mientras mayor sea la superficie de absorción, mayor será esta última.

La circulación sanguínea es la encargada de "extraer" el fármaco desde su sitio de absorción, por lo tanto, un incremento del flujo sanguíneo en esta zona, aumentará la absorción.

El transporte pasivo depende del gradiente de concentración. Por este motivo los fármacos administrados en soluciones concentradas serán absorbidos más rápidamente que los administrados en soluciones diluidas.

Cada vía de administración tiene sus particularidades y estas afectarán, en mayor o menor medida, el proceso de absorción.

Biodisponibilidad y efecto del primer paso. La *biodisponibilidad* se define como la fracción de un fármaco que alcanza la circulación sistémica después de ser administrado por cualquier vía. Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa la biodisponibilidad es igual a la unidad. Cuando los fármacos se administran por vía oral, la biodisponibilidad se expresa como el porcentaje de la dosis que alcanza la circulación sistémica.

Tras la absorción intestinal, el fármaco alcanza el hígado (donde puede ser metabolizado en determinada magnitud) antes de pasar a la circulación sistémica. Los fármacos también pueden ser metabolizados a nivel intestinal, previo a alcanzar la circulación portal. A la inactivación que puede sufrir un medicamento antes de alcanzar la circulación sistémica (inactivación presistémica) se le denomina *efecto del primer paso*. Como puede apreciarse, la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral depende de la fracción de fármaco absorbido y de la magnitud del efecto del primer paso.

Aparte de su capacidad metabolizadora, el hígado tiene la posibilidad de excretar el fármaco a través de

la bilis (eliminación). Cuando la capacidad del hígado para metabolizar y/o eliminar un fármaco es elevada (parte del fármaco es inactivado o desviado antes de que alcance la circulación), la biodisponibilidad será baja. Por eso, los medicamentos que sufren un importante efecto de primer paso necesitan dosis superiores cuando se utilizan por vía oral, en comparación con otras vías en las cuales el medicamento no pasa por el hígado.

Distribución

Cuando los fármacos alcanzan la circulación sistémica, son transportados por la sangre, difunden hacia el líquido extravascular, otros tejidos y retornan a la sangre (Fig. 3.7).

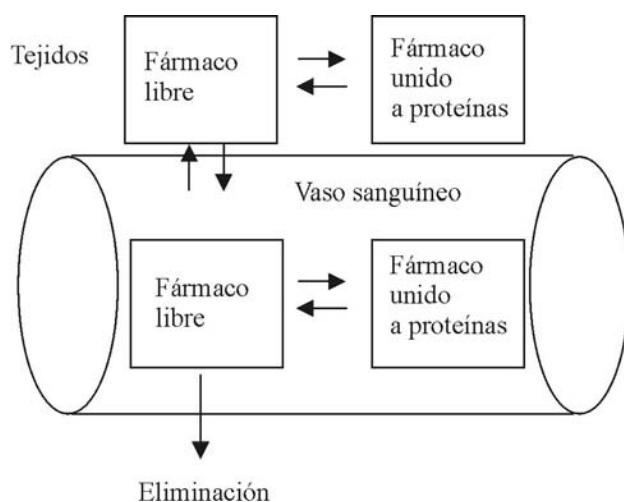


Fig. 3.7. Transporte, difusión hacia el líquido extravascular y los tejidos y retorno de los fármacos a la sangre.

El grado de distribución de un fármaco depende de su liposolubilidad, la ionización a pH fisiológico, la magnitud de la unión a proteínas plasmáticas e hísticas y el flujo sanguíneo regional.

En la circulación sanguínea se establece un equilibrio entre el fármaco en forma libre y el fármaco unido a proteínas plasmáticas y hematíes. Mientras mayor sea la proporción del fármaco unido a proteínas plasmáticas, menor será la difusión desde el torrente sanguíneo hacia los tejidos, porque solamente la forma libre puede difundir de la sangre hacia los sitios de acción e interactuar con receptores para producir un efecto farmacológico, llegar a sitios de almacenamiento o sistemas de eliminación. Al inicio, debido a la inexistencia de fármaco en los tejidos, el gradiente de concentración se establece en la dirección del plasma

hacia los tejidos. El movimiento del fármaco se mantiene hasta que se alcanza un equilibrio entre este no unido a proteínas en el plasma y en los líquidos histológicos.

Los fármacos muy liposolubles se acumulan en el tejido graso, este se comporta como un reservorio y cuando la concentración plasmática decae, va difundiendo lentamente el fármaco, desde los tejidos hacia la circulación, prolongando su efecto.

La concentración que se alcanza en el interior de cada órgano depende de su vascularización: en órganos muy vascularizados, como el hígado, el corazón y los riñones, se alcanzan concentraciones elevadas; en zonas poco vascularizadas como el tejido celular subcutáneo, las concentraciones que se obtienen son más bajas.

Volumen de distribución. El volumen de distribución refleja el balance entre la unión del fármaco a los tejidos y la unión a las proteínas plasmáticas.

Asumiendo que el cuerpo se comporta como un compartimiento único con volumen V_d , en el que los fármacos se distribuyen de forma inmediata y uniforme, el parámetro farmacocinético "volumen de distribución aparente" (V_d) se calcula dividiendo la cantidad de sustancia administrada entre la concentración plasmática en el instante t_0 .

$$V_d (\text{L/kg}) = \frac{\text{Dosis (mg/kg)}}{\text{Conc. plasmática (mg/L)}} = \frac{D}{C_0}$$

Al volumen de distribución se le denomina volumen de distribución aparente porque comúnmente los fármacos no se distribuyen en volúmenes que tienen una connotación fisiológica (plasma, líquido extracelular, etc.) y puede ser definido como el volumen que almacenaría todo el fármaco en el organismo, si la concentración en el compartimiento fuera la misma que en el plasma.

Si la unión del fármaco a los tejidos es considerable, la concentración plasmática decrece y el volumen de distribución es mayor. Por el contrario, si la unión a proteínas plasmáticas es considerable, la concentración plasmática es elevada y el volumen de distribución es menor.

La distribución de un fármaco no es un simple proceso de dilución en un fluido, sino también de secuestro o unión en los tejidos.

Los fármacos hidrosolubles, al no penetrar en las células, poseen un volumen de distribución que se

aproxima a la del volumen del líquido extracelular. Por el contrario, los medicamentos muy liposolubles penetran extensamente en los tejidos y por ese motivo su concentración plasmática es baja. Sus volúmenes de distribución, a menudo, exceden la del agua corporal total. Los fármacos que se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas se encuentran confinados, generalmente en el compartimiento vascular.

Algunas enfermedades que alteran la distribución del agua corporal, la permeabilidad de las membranas, la unión a proteínas o en las que se acumulan metabolitos que pueden desplazar a los fármacos de su unión a proteínas plasmáticas, pueden alterar el volumen de distribución de los fármacos (cirrosis hepática, uremia, insuficiencia cardiaca congestiva).

El valor del volumen de distribución interviene en el cálculo de una dosis de ataque (dosis de un medicamento que se administra para alcanzar una concentración terapéutica en un tiempo breve).

$$\text{Dosis de ataque} = \frac{\text{Vd} \times \text{concentración deseada}}{F}$$

F= fracción de biodisponibilidad.

La dosis de ataque se utiliza cuando se desea obtener rápidamente una concentración en un rango terapéutico.

Los fármacos no se distribuyen uniformemente en todos los órganos. La barrera hematoencefálica, formada por células capilares endoteliales del cerebro y una capa de células gliales (que dan soporte a las células nerviosas), al carecer de grandes poros intercelulares limita el paso de sustancias hidrosolubles (penicilina, estreptomicina, dopamina) y solo los fármacos liposolubles son capaces de atravesarla. Sin embargo, la inflamación de las meninges o el cerebro incrementa la permeabilidad de esta barrera.

La membrana placentaria, debido a su naturaleza lipídica, permite el paso de sustancias liposolubles y restringe el de las hidrosolubles. Sin embargo, esta barrera es incompleta (cuando las sustancias hidrosolubles se encuentran en altas concentraciones o por periodos de tiempo prolongados en la circulación materna, pequeñas cantidades pueden pasar a la circulación fetal). Por este motivo, casi cualquier fármaco administrado a la madre puede afectar al feto o al recién nacido.

Metabolismo o biotransformación

Solamente pueden excretarse por el riñón y, por lo tanto lograr el cese de su actividad biológica, un reducido grupo de fármacos cuyas moléculas son muy pequeñas y se filtran libremente por los glomérulos o tienen la característica de ser sustancias muy polares y se mantienen totalmente ionizadas a pH fisiológico y no son reabsorbidos por los túbulos renales. La mayoría de los fármacos tienen un carácter lipofílico (permanecen no ionizados o parcialmente ionizados a pH fisiológico). En ocasiones se unen además en alto grado a las proteínas plasmáticas y todo esto trae como consecuencia que no se filtren fácilmente por los glomérulos o que se reabsorban fácilmente por los túbulos renales. De esto se deduce que muchos fármacos tendrían un efecto muy prolongado si el cese de su efecto dependiese sólo de la excreción renal.

Mediante el metabolismo, los fármacos se transforman en sustancias más polares (hidrosolubles) y por lo tanto más fácilmente de excretar por el riñón. Esto se lleva a cabo principalmente en el hígado mediante reacciones químicas de 2 tipos:

- De Fase I o no sintéticas
- De Fase II o sintéticas

Reacciones de Fase I. Mediante reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis los fármacos generalmente se transforman en metabolitos más polares. A menudo, los metabolitos son inactivos, otras veces su actividad se reduce.

Las enzimas que participan en el metabolismo de los fármacos pueden ser de 2 tipos: microsomales o no microsomales.

Las *enzimas microsomales* (por ejemplo, citocromo P 450, glucuronil transferasa) se encuentran en las membranas del retículo endoplásmico liso de células del hígado, riñón, pulmón y mucosa intestinal. Al aislar estas membranas mediante homogenización y fraccionamiento celular, ellas se reconstituyen formando vesículas denominadas microsomas, que conservan la mayoría de las funciones morfológicas y funcionales de las membranas intactas. Ellas catalizan la mayoría de las reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación con el ácido glucurónico.

La oxidación de fármacos a nivel de los microsomas se lleva a cabo mediante un complejo enzimático constituido por: citocromo P 450, citocromo P 450 reductasa, NADPH y oxígeno molecular. Este complejo enzimático posee una especificidad muy baja y puede oxidar una gran variedad de fármacos con estructuras químicas

diversas, pero que comparten la propiedad de ser muy liposolubles.

La reducción es una reacción asociada a la oxidación. En ella participan enzimas citocromo P 450, actuando en dirección opuesta.

La hidrólisis consiste en la ruptura de la molécula de un fármaco, mediante la captación de una molécula de agua.

Las *enzimas no microsomales* (amidasa, esterasas, conjugasas, flavoproteinoxidasas) se hallan en el citoplasma y mitocondrias de células hepáticas y de otros tejidos y catalizan algunas oxidaciones y reducciones, muchas reacciones hidrolíticas y todas las reacciones de conjugación, excepto la conjugación con el ácido glucurónico.

Reacciones de Fase II. Si los metabolitos que se producen durante las reacciones de fase I son lo suficientemente polares, estos se excretan fácilmente por el riñón. Si esto no ocurre, los metabolitos sufren una reacción llamada de fase II o sintética, en la que se conjugan con un sustrato endógeno.

El principal sitio de conjugación es el hígado, aunque puede ocurrir también en el intestino. A los metabolitos formados a partir de estas reacciones se les dificulta su paso a través de la membrana, son inactivos y más polares, por lo que se excretan con mayor facilidad, por el riñón o a través del hígado por la bilis, que los derivados de reacciones no sintéticas.

Las reacciones de conjugación más frecuentes son:

- Conjugación con ácido glucurónico.
- Conjugación con glutatión.
- Conjugación con glicina.
- Conjugación con sulfato.
- Acetilación.
- Metilación.

Generalmente, la velocidad de biotransformación es proporcional a la cantidad de fármaco que se encuentre en la sangre. Cuando esto sucede se dice que la biotransformación sigue una cinética de primer orden.

A dosis terapéuticas, la mayor parte de los fármacos no saturan el sistema de enzimas, excepto el alcohol, la fenitoína, la aspirina a dosis elevadas y otros. Cuando esto sucede, pequeños aumentos en la dosis pueden producir incrementos considerables en la concentración sanguínea.

Diversos factores pueden producir variaciones en el metabolismo de los fármacos. Estas variaciones pueden producir un incremento o una disminución en la eliminación del fármaco.

Factores más importantes que determinan cambios en el metabolismo:

- Edad.
- Factores genéticos.
- Inducción e inhibición enzimática.

Edad. Los niños (en particular los neonatos) y los ancianos son por lo general más susceptibles a las acciones farmacológicas y tóxicas de los fármacos. Se ha señalado que esto se debe a que los fármacos son metabolizados más lentamente (en los recién nacidos la capacidad metabolizadora de fármacos alcanza solamente el 30 % y carecen de capacidad para la conjugación con el ácido glucurónico. En el anciano la biotransformación es más lenta por disminución en el flujo sanguíneo hepático).

Factores genéticos. Existen diferencias individuales respecto a la velocidad con que las personas metabolizan los fármacos. Esta variabilidad tiene una fuerte base genética (los factores genéticos tienen influencia sobre los niveles de enzimas metabolizadoras). Existen personas con déficit (determinado genéticamente) de pseudocolinesterasa que metabolizan muy lentamente la succinilcolina.

La acetilación en el hígado (la actividad de la N-acetiltransferasa) está determinada genéticamente por un gen recesivo. Los acetiladores lentos son más susceptibles a presentar reacciones adversas por incremento de las concentraciones del fármaco. Estos pacientes deben recibir dosis menores que los acetiladores rápidos o, de ser posible, evitar su uso.

La isoniacida, hidralacina, nitrazepam, dapsona, sulfasalacina y otras sulfonamidas, son medicamentos metabolizados por acetilación.

Inducción e inhibición enzimática

Inducción: algunos fármacos son capaces, tras ser administrados reiteradamente, de inducir la enzima citocromo P 450. Esto puede llevarse a cabo por:

- Aumento de la velocidad de su síntesis.
- Disminución de su velocidad de degradación.

Generalmente la inducción enzimática produce una disminución de la acción farmacológica del medicamento por aumento de su metabolismo. Sin embargo, en ocasiones los fármacos pueden ser transformados en metabolitos activos durante el proceso de biotransformación y la inducción enzimática puede entonces incrementar la concentración de sustancias

farmacológicamente activas e incrementar la toxicidad de estas.

Dentro de los fármacos que producen inducción enzimática se encuentran el fenobarbital y otros anticonvulsivantes, los glucocorticoides, la rifampicina y la griseofulvina.

La exposición a contaminantes ambientales (como benzopireno y otros hidrocarburos aromáticos policíclicos que se encuentran en el humo del tabaco, las carnes asadas al carbón y otros productos de la pirolisis orgánica) pueden inducir enzimas del citocromo P 450 y alterar el metabolismo de algunos fármacos como la teofilina, cuyo metabolismo es acelerado por estas sustancias.

Inhibición: algunos fármacos pueden inhibir la actividad de la enzima citocromo P 450. Una consecuencia de esta inhibición es el incremento en la concentración del fármaco y una disminución en la concentración de sus metabolitos. Esto produce acciones farmacológicas demasiado intensas y mayor probabilidad de aparición de reacciones adversas.

Los efectos de la inhibición enzimática se manifiestan tras la administración conjunta de determinados medicamentos por interacciones entre ellos. El conocimiento de las isoformas de la enzima citocromo P 450 ha sido fundamental para la comprensión del mecanismo de la inhibición. Se ha descubierto que algunos inhibidores son más selectivos por algunas isoformas que otros. En algunos casos, la inhibición se produce por competencia entre 2 o más sustratos por el mismo sitio activo de la enzima. En otras ocasiones puede haber inactivación irreversible de la enzima.

Por ejemplo, la eritromicina inhibe el metabolismo de la carbamazepina con el consiguiente aumento de su concentración y la aparición de signos de toxicidad.

Entre los fármacos que pueden producir inhibición enzimática se encuentran: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, cimetidina, cloranfenicol, disulfiram, ciprofloxacina.

La inducción enzimática produce efectos clínicos en días o semanas, sin embargo, las consecuencias de la inhibición enzimática son usualmente inmediatas.

Excreción o eliminación

Al proceso por el cual un fármaco o un metabolito se eliminan del organismo, sin que se modifique más su estructura química, se le denomina excreción.

La eliminación de los fármacos o sus metabolitos se realiza fundamentalmente a través 2 mecanismos:

1. Eliminación renal (filtración glomerular, secreción tubular activa o reabsorción tubular pasiva).
2. Eliminación hepática (metabolismo hepático y excreción por las vías biliares).

La contribución mayor o menor del riñón en la eliminación de un fármaco depende en gran medida de su polaridad.

Filtración glomerular. Es la ruta más común de eliminación renal. El filtrado glomerular contiene solutos de bajo peso molecular (menos de 66 000). Sólo el fármaco en forma libre se elimina por filtración glomerular. Las proteínas plasmáticas y el fármaco unido a estas, no atraviesan el glomérulo (Fig. 3.7).

Secreción activa. Existen mecanismos para la secreción de ácidos y bases hacia el fluido tubular en las células del túbulo proximal. El mecanismo de transporte de ácidos excreta fenoles endógenos, sulfatos y glucurónidos, así como fármacos con características ácidas como la penicilina, las sulfonamidas y el probenecid. El mecanismo de transporte de bases orgánicas elimina drogas básicas como la quinidina y cimetidina. A diferencia de la filtración glomerular, este mecanismo puede eliminar eficientemente fármacos aunque se encuentren unidos a proteínas.

Reabsorción tubular pasiva. El túbulo renal se comporta como una barrera lipídica que separa fármacos a altas concentraciones en la luz tubular y a bajas concentraciones en el líquido intersticial y en el plasma. Por lo tanto, la reabsorción ocurre por difusión pasiva a través de un gradiente de concentración. Para atravesar la membrana del túbulo, el fármaco debe ser liposoluble.

La diuresis tiene influencia sobre la reabsorción tubular (la disminuye) debido a que disminuye el gradiente de concentración.

La fracción no ionizada de ácidos o bases débiles experimentan una reabsorción tubular pasiva en los túbulos contorneados proximal y distal. Este proceso es pH dependiente. La alcalinización de la orina produce un aumento en la excreción de ácidos débiles y su acidificación, incrementa la excreción de bases débiles (el equilibrio se desplaza hacia la forma ionizada y la reabsorción disminuye).

Excreción biliar y fecal. Los metabolitos que se forman en el hígado y se excretan por la bilis pueden eliminarse por las heces fecales. No obstante, lo más frecuente es que estas sustancias se reabsorban hacia la sangre y luego sean excretadas mediante la orina. Esto es particularmente válido para los fármacos

que se conjugan con el ácido glucurónico (una hidrólisis enzimática libera el fármaco, que es reabsorbido hacia la circulación). A este ciclo se le denomina circulación enterohepática.

Excreción por otras vías. La saliva, el sudor, las lágrimas y la leche materna carecen de importancia desde un punto de vista cuantitativo, como vía de eliminación de fármacos. Sin embargo, la importancia de la excreción a través de la leche materna reside en que los fármacos pueden producir efectos indeseables en el lactante.

La mayoría de los medicamentos se eliminan mediante una cinética de primer orden (el índice de eliminación es proporcional a la concentración plasmática).

La eliminación puede valorarse mediante 2 mediciones: el aclaramiento y la vida media.

Aclaramiento. Es el volumen de plasma que es "depurado" de la sustancia por unidad de tiempo. Mide la eficiencia de los órganos en remover una sustancia de la sangre que fluye a través de los mismos. Pero el aclaramiento no indica con qué rapidez un fármaco se elimina del organismo.

El tiempo necesario para eliminar un fármaco del organismo depende de:

- El aclaramiento.
- El volumen de distribución.

La constante de eliminación de primer orden (k_e) es la proporción del V_d aparente que es aclarado del fármaco por unidad de tiempo.

$$k_e = \frac{Acl}{V_d}$$

El tiempo necesario para eliminar el fármaco del organismo se puede valorar mediante el tiempo de vida media ($t_{1/2}$), que se define como el tiempo que tarda la concentración del fármaco en caer a la mitad de su valor inicial.

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e}$$

Esta expresión tiene 2 implicaciones importantes:

1. El tiempo de vida media es inversamente proporcional a la k_e del fármaco.
2. El tiempo de vida media es independiente de la dosis.

El tiempo de vida media sirve para calcular cuánto tiempo tarda un medicamento en ser eliminado del organismo. Cuando ha transcurrido un tiempo de vida media, la concentración plasmática ha declinado hasta un 50 % de su valor inicial; 2 tiempos de vida media = 25 %; 3 tiempos de vida media = 12,5 %; 4 tiempos de vida media = 6,25 %. Si la concentración plasmática original se encontraba dentro del rango terapéutico, una disminución hasta el 12,5 % de la concentración inicial estará muy alejada de ese rango. Por eso se dice que los medicamentos pierden su efecto farmacológico cuando han transcurrido 2 o 3 tiempos de vida media después de la última dosis. De manera inversa, cuando se administran dosis adecuadas de manera continua o a intervalos de tiempo regulares, después de transcurridos 4-5 tiempos de vida media, la cantidad de fármaco que ingresa a la circulación es igual a la cantidad de fármaco eliminado, alcanzándose (aunque existen fluctuaciones de la concentración) el llamado estado de equilibrio o estado estacionario dentro del rango terapéutico (Fig. 3.8).

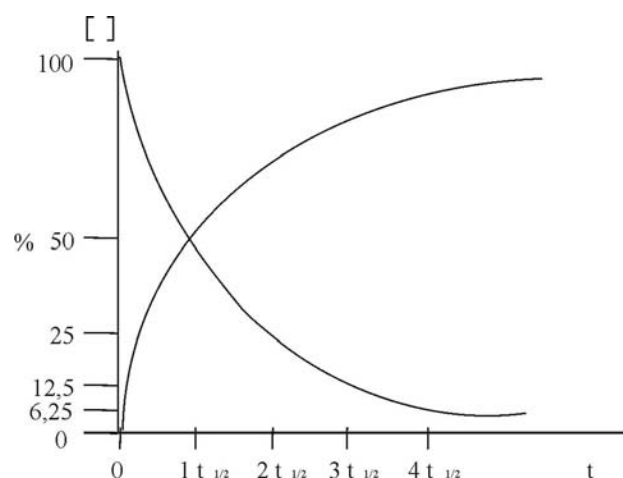


Fig. 3.8. La curva exponencial negativa refleja la disminución de la concentración plasmática después de haber transcurrido $4 t_{1/2}$, tras suprimir la administración del fármaco. De manera inversa, se alcanza el estado de equilibrio o estado estacionario dentro del rango terapéutico, $4 t_{1/2}$ después de comenzar a administrar el medicamento.

En caso de que el medicamento posea un tiempo de vida media muy largo, puede tomarle algún tiempo para alcanzar una concentración terapéutica. Si se pretende alcanzar el rango terapéutico más rápido, habrá que usar una dosis de ataque (Fig. 3.9).

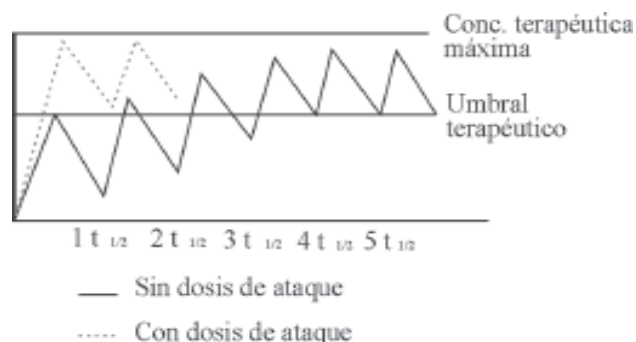


Fig. 3.9. Obtención de la concentración terapéutica con y sin dosis de ataque.

Bibliografía

- De Vries, T.P.G.M., Henning, R.H., Hogerzeil, H.V., Fresle, D.A. (1998): Guide to Good Prescribing. A practical manual. WHO Action Programme on Essential Drugs. Geneva, pp. 79-84.
- Diasio, R.B. (2004): Principles of Drug Therapy. En: CECIL'S TEXTBOOK OF MEDICINE. Goldman L. y Ausiello D. Eds. 22^{da}. Edición. WB Saunders. Medical Publisher/Elsevier. Philadelphia, pp.124-134.
- Fernández Manchón, E.J. (2002): Receptores farmacológicos. En Farmacología General (Morón-Levy, comps.), Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, pp. 55-99.
- García, A.G., Horga de la Parte, J.F. (1994). Prescripción racional de fármacos. En Intercon 94. Índice de Especialidades Farmacéuticas. Editores Médicos S.A., pp. 77-104.
- Buxton, I.L.O. (2005): Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The dynamics of Drug Absorption, Distribution, Action and Elimination. En Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Bronton, L., Lazo, J., Parker, K. Eds. 11^{na}. Edición. McGraw Hill: London, pp.1-40.
- Groning Roque, E. (2002): Procesos a los que están sometidos los fármacos en el organismo. En Farmacología General (Morón-Levy, comps.), Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, pp. 34-43.
- Levine, W.G., Frishman, W.H. (2004): Basic principles of clinical pharmacology relevant to cardiology. En Cardiovascular Pharmacotherapeutics. Manual. Frishman WH, Sonneblich EH, Sica D.A. Eds. 2^{da}. Edición. Mc Graw-Hill, pp.1-18.
- Katzung, B.G. (2007): Basic & Clinical Pharmacology. 10th Ed. Mc Graw-Hill, pp.11-63.
- Reid, J.L., Rubin, P.C. and Whiting, B. (2006): Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. En Lecture notes on Clinical Pharmacology. Blackwell Scientific Publications, pp. 3-17.
- Ritter, J.M., Lewis, L.D., Mant, G.K. (1998): A Textbook of Clinical Pharmacology. 4th. Ed. London: Arnold, pp. 20-54.
- Tripathi, K.D. (2003): Essentials of Medical Pharmacology. 5th Ed: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd. Nueva Delhi. pp. 11-32.



Capítulo 4

Farmacología del sistema nervioso autónomo y mediadores químicos

Dr. Germán M. Vergel Rivera
Dr. Luis Enrique Salazar Domínguez

El sistema nervioso (SN) junto al sistema humoral (hormonas) forma parte de un sistema integrador de todas las funciones del organismo.

De acuerdo a las características fisiológicas el SN, puede dividirse en:

- Sistema nervioso de la vida de relación (actividad sensorial y motora).
- Sistema nervioso de la vida vegetativa o autónoma (SNA).

El SNA es el que regula todos los impulsos nerviosos, desde el sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) hacia el resto del organismo, excepto al músculo esquelético, que es innervado por el sistema somático eferente. A diferencia de este último, el SNA se encuentra fuera del control voluntario (de ahí el nombre de autónomo). Controla y regula funciones fisiológicas vitales, como son la presión arterial, temperatura corporal, secreción y motilidad digestiva; algunas funciones respiratorias, parte de la reproducción y otras funciones y así mantiene el medio interno a un nivel óptimo de funcionamiento.

En este capítulo, el SNA será centro de atención, se explicará cómo su funcionamiento es vulnerable a la acción de fármacos para lograr acciones farmacológicas beneficiosas (acción terapéutica) y cómo, mediante estas, pueden manifestarse efectos farmacológicos no deseados, es decir, reacciones adversas medicamentosas.

Además, se hará una breve introducción a la neurotransmisión en el sistema nervioso central (SNC)

y se revisará el papel fisiológico y fisiopatológico que tienen ciertas sustancias llamadas *mediadores químicos o autacoides*.

Sistema nervioso autónomo (SNA)

Atendiendo a criterios anatómicos, el SNA puede dividirse en:

- Sistema nervioso simpático.
- Sistema nervioso parasimpático.
- Sistema nervioso entérico.

En la Fig. 4.1, se muestra el origen y algunas de las funciones reguladas por el sistema nervioso simpático y el parasimpático.

El *sistema nervioso simpático* está formado por neuronas presentes en las astas laterales de los segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal (desde T1 hasta L3), sus axones hacen sinapsis con neuronas en la cadena ganglionar paravertebral y dan lugar a fibras posganglionares, que se distribuyen por diferentes órganos (Fig. 4.1).

El *sistema nervioso parasimpático* tiene su origen en 2 áreas del SNC que son:

- Raíces craneales, a partir de los nervios craneales: nervio oculomotor (III par), el nervio facial (VII par), el glosofaríngeo (IX par) y el nervio vago (X par).
- Raíces sacras, con fibras a partir de neuronas de la médula (tercero y cuarto segmentos sacros) y forman los nervios pélvicos (Fig. 4.1).

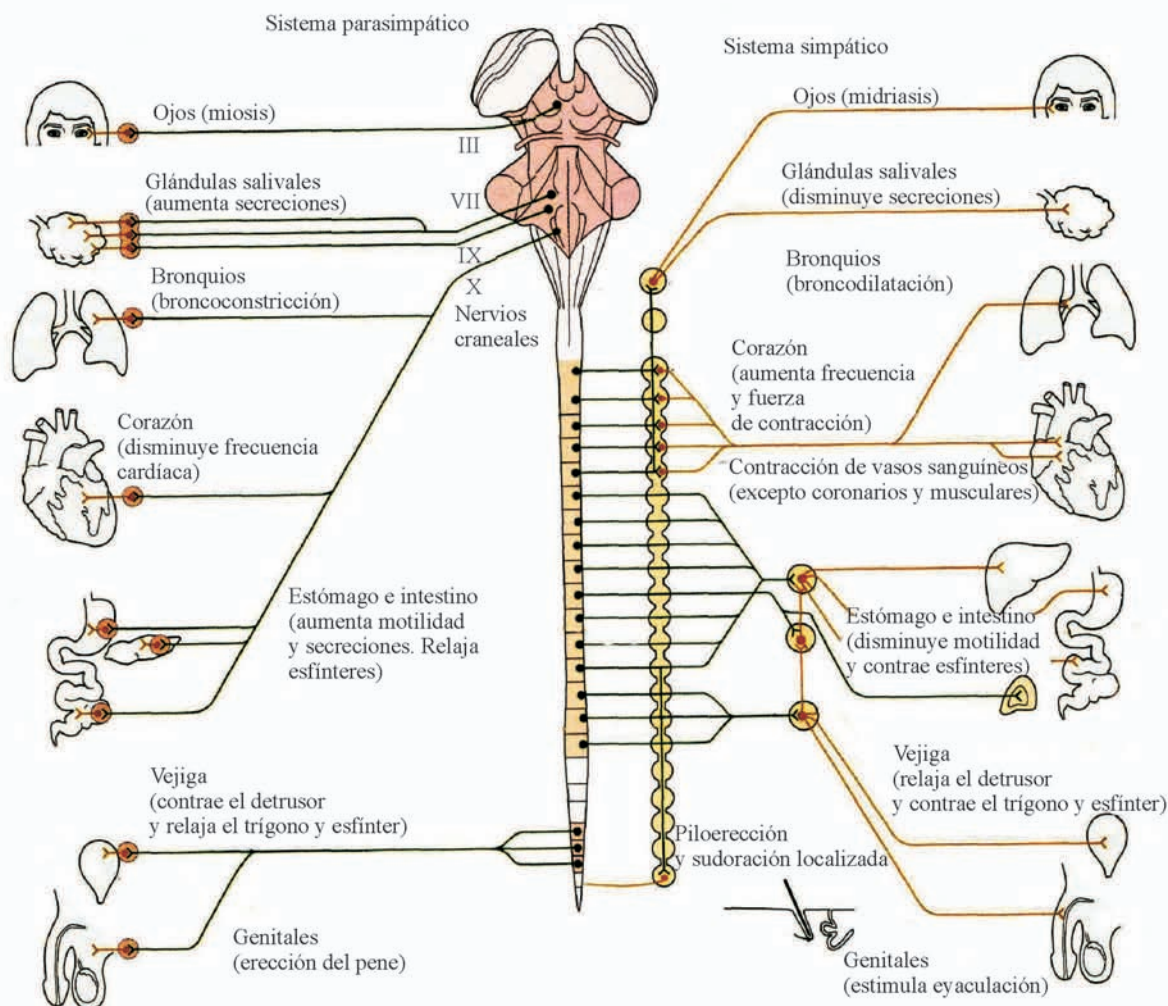


Fig. 4.1. Sistema simpático y parasimpático. Origen y distribución.

La tercera sección del SNA, el *sistema nervioso entérico*, está formado por los plexos intrínsecos del tracto gastrointestinal y está interconectado con el sistema simpático y parasimpático; posee capacidad integradora que le permite funcionar independientemente del sistema nervioso central, a diferencia del sistema nervioso simpático y parasimpático, que son esencialmente agentes de este último y no pueden funcionar sin él.

En el SN, la información nerviosa se transmite en 2 formas principales. Por conducción eléctrica y por medio de sustancias químicas. A las sustancias químicas liberadas por las neuronas en las hendiduras sinápticas y que son capaces de modular y transmitir la conducción nerviosa, se les conoce como *neurotransmisores* (NT).

La *acetilcolina* y la *noradrenalina* son los 2 neurotransmisores fundamentales del SNA. A la neurotransmisión mediada por acetilcolina se le denomina *neurotransmisión colinérgica* y la mediada por noradrenalina se conoce como *neurotransmisión adrenérgica*.

En la Fig. 4.2, se muestran los sitios de liberación y los receptores de los principales neurotransmisores en el sistema somático eferente y de los sistemas simpático y parasimpático.

En la tabla 4.1. se relacionan algunos efectos producto de la estimulación del SNA (simpática y parasimpática) y especificamos los subtipos de receptores que median los mismos.

Se quiere señalar que las terminaciones nerviosas, colinérgicas y adrenérgicas, no liberan solamente acetilcolina y noradrenalina. Existen otros NT, como la dopamina, que es liberada de algunas terminaciones periféricas. Sus efectos son mediados por los receptores dopaminérgicos, principalmente D_1 y D_2 . Están presentes en algunos vasos sanguíneos (renales, mesentéricos y coronarios) y al ser estimulados producen vasodilatación. Además, en el estómago la dopamina parece participar en la inhibición de la motilidad.

La adrenalina es liberada principalmente por las células de la médula suprarrenal y sus efectos son mediados por receptores α y β . Otras sustancias llamadas cotransmisores también son liberadas, como es el adenosin trifosfato y el neuropéptido Y, liberadas en ocasiones conjuntamente con la noradrenalina y el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo, liberados con la acetilcolina. Aún no se conoce totalmente el papel fisiológico y la significación farmacológica de la cotransmisión.

Características generales del SNA y el sistema somático eferente:

- Todas las fibras motoras somáticas que abandonan el SNC liberan acetilcolina (fibras colinérgicas), la que interactúa con receptores nicotínicos localizados en la placa neuromuscular.
- Todas las fibras autónomas preganglionares liberan acetilcolina (fibras colinérgicas) la que interactúa con receptores nicotínicos ganglionares.
- Todas las fibras parasimpáticas posganglionares liberan acetilcolina (fibras colinérgicas), la que interactúa con receptores muscarínicos, localizados en los órganos efectores.
- La mayoría de las fibras simpáticas posganglionares liberan noradrenalina (fibras adrenérgicas), la que interactúa con adrenoreceptores y, localizados principalmente en los órganos efectores. Existe una excepción importante, las glándulas sudoríparas, donde la transmisión posganglionar es debida a la acetilcolina (fibras simpáticas colinérgicas). Se llaman así por el origen de la fibra preganglionar (simpática), pero el neurotransmisor en este caso es la acetilcolina (NT colinérgico) que interactúa con receptores muscarínicos.

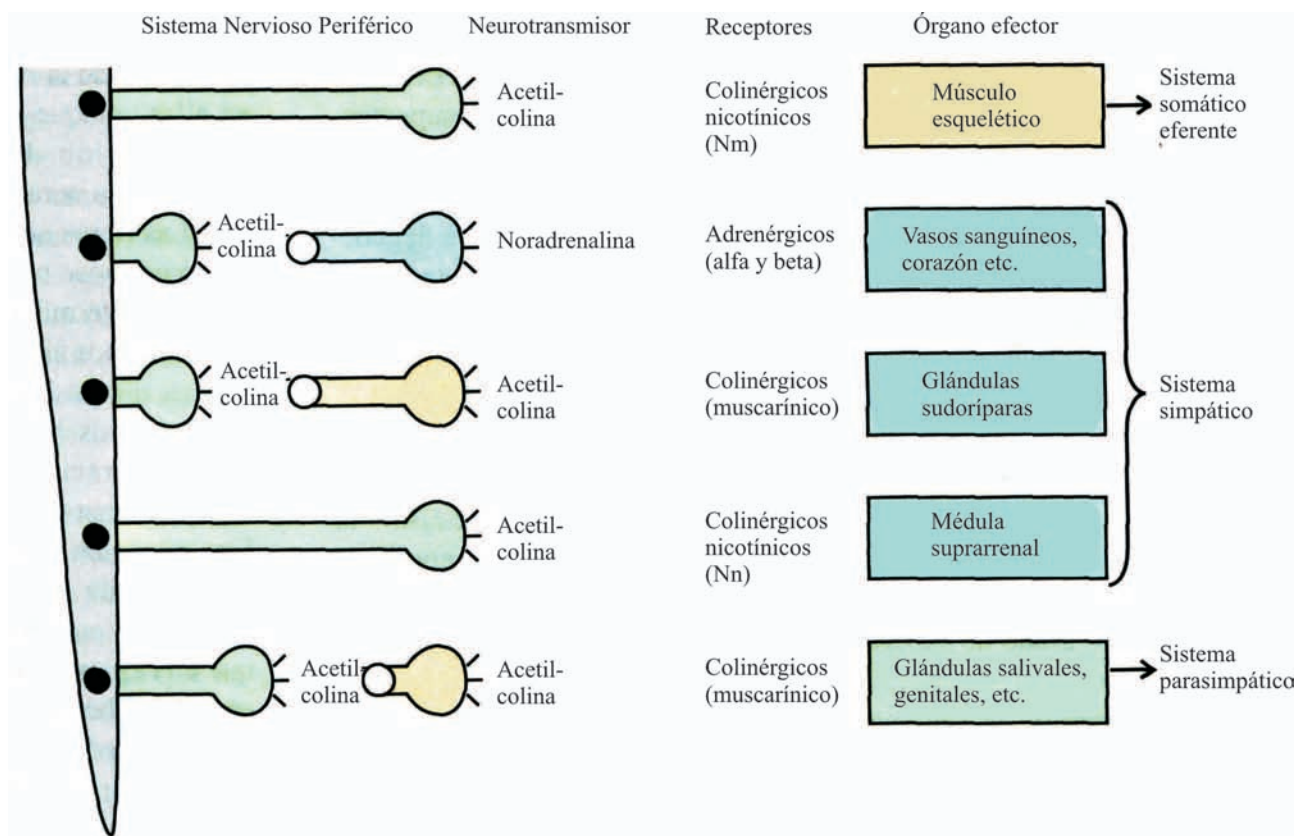


Fig. 4.2. Sistema nervioso periférico. Sitios de liberación de los principales neurotransmisores y sus receptores.

Tabla 4.1. Principales efectos de la estimulación del SNA (simpático y parasimpático).

Órgano efector	Simpático	Receptor	Parasimpático	Receptor
Corazón: frecuencia contractividad	Aumenta Aumenta	β_1 β_1	Disminuye Disminuye	M_2 M_2
Vasos sanguíneos	Contracción (excepto coronarios y musculares)	α_1 contrae β_2 dilata*	Relajación vascular	M_3
Músculo bronquial Secreciones bronquiales	Relaja Disminuyen Aumentan	β_2 α_1 β_2	Contrae Aumentan	M_3 M_3
Secreciones salivales	Aumentan secreciones fluidas	α_1	Disminuyen	M_3
Músculo liso gastrointestinal Esfínteres gastrointestinales Secreciones gastrointestinales	Relaja ($\downarrow$ motilidad) Contrae -	α_1, α_2 y β α_1 -	Contrae ($\uparrow$ motilidad) Relajación $\uparrow$ Secreciones	M_3 M_3 $M_{1,2,3}$
Secreciones de insulina	Inhibe secreción $\uparrow$ secreción	α_2 β_2	-	M_3 -
Ojo: pupila músculo ciliar	Dilata (contrae músculo radial del iris) -	α_1 -	Contrae el esfínter pupilar Contrae	M_3 M_3
Piel	Contracción del músculo piloerector. Aumento de la sudación en las palmas de las manos y plantas de los pies.	α_1	- Aumento sudación generalizada	- M_3
Vejiga urinaria	Relajación del detrusor. Contracción del esfínter.	β_2 α_1	Contracción del detrusor Relajación esfínter	M_3 -
Riñón (células yuxtataubulares)	Secreción de renina	β_1	-	-
Órganos sexuales	Eyacuación	α_1	Erección	M_3
Músculo uterino	Contrae Relaja	α_1 β_2	- -	- -

* = predomina $\uparrow$ = aumenta $\downarrow$ = disminuye

La activación del sistema simpático y del parasimpático implica la síntesis, almacenamiento, liberación del NT correspondiente, la interacción de éste con su receptor, la inducción de una respuesta y el cese de ella por la inactivación del neurotransmisor. La secuencia de estos pasos son definidos como *pasos involucrados en la transmisión*. En general, ellos son similares para el sistema simpático y el parasimpático, con la diferencia en los neurotransmisores y sustancias involucradas. Estos pasos son:

- Síntesis del neurotransmisor.
- Almacenamiento del neurotransmisor.
- Liberación del neurotransmisor.
- Interacción con receptor con inducción de efecto.
- Inactivación del neurotransmisor.

Todos ellos resultan interesantes desde el punto de vista farmacológico. De estas modificaciones surgen

aplicaciones clínicas importantes, algunos ejemplos serán abordados más adelante en este tema.

Neurotransmisión adrenérgica

Síntesis del neurotransmisor

Los pasos en esta síntesis pueden verse en la Fig. 4.3.

El metabolito precursor de la noradrenalina es la L-tirosina, aminoácido aromático presente en los fluidos corporales. Este es captado por las neuronas adrenérgicas mediante un mecanismo activo llamado captación neuronal o captación 1.

En el interior de la neurona existen diferentes enzimas que intervienen en la síntesis del NT adrenérgico (Fig. 4.3). Una de ellas es la dopa descarboxilasa. Esta es una enzima citoplasmática poco específica, no solo actúa sobre la L-dopa para convertirla

en dopamina, sino también puede actuar sobre la L-histidina y el L-triptófano, para dar lugar a la formación de histamina y serotonina (5-HT), respectivamente (Fig. 4.3).

La dopamina β hidroxilasa se encuentra en el interior de las vesículas sinápticas y es exclusiva de células que sintetizan catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina). Esta cataliza la transformación de dopamina en noradrenalina y en el caso de existir el sustrato α -metildopamina, lo transforma en α -metilnoradrenalina, falso NT.

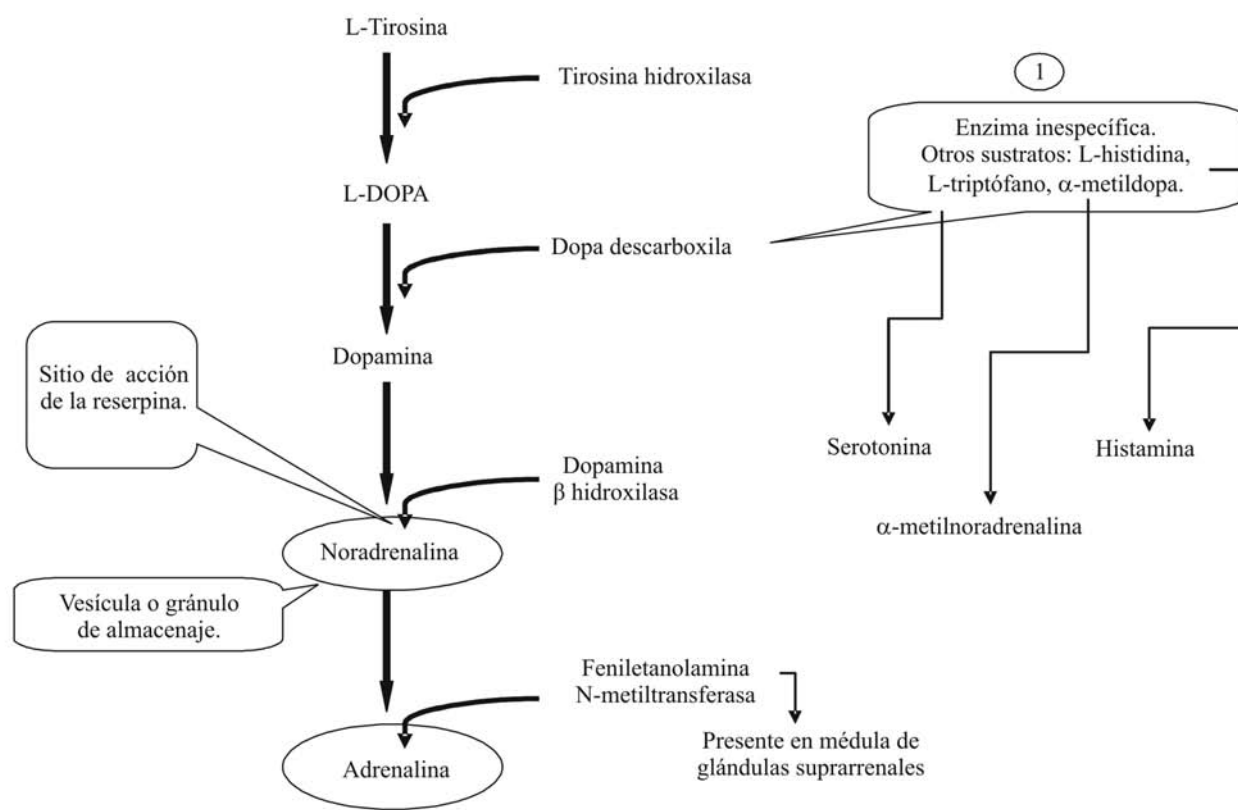
Finalmente, la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (FNMT), localizada principalmente en la médula de las glándulas suprarrenales (células A, liberadoras de adrenalina), cataliza la transformación de la noradrenalina en adrenalina. Una pequeña cantidad de noradrenalina se sintetiza en estas glándulas en las células B, liberadoras de esta sustancia.

Almacenamiento del neurotransmisor

Casi la totalidad de la noradrenalina contenida en las terminales nerviosas simpáticas se encuentra en el interior de vesículas sinápticas. Allí se almacena junto al ATP y a una proteína llamada cromogranina, que entre sus funciones se plantea favorecer la permanencia de la noradrenalina en el interior de las vesículas.

Liberación del neurotransmisor

El mecanismo fundamental mediante el que los neurotransmisores son liberados, tanto en el SNC, como en el SNA, es la *exocitosis* (fusión de la vesícula con la membrana celular de la terminal nerviosa y descarga de su contenido). La exocitosis ocurre por impulsos nerviosos que despolarizan la membrana (potenciales de acción) y ocasiona aumento de las concentraciones



1 Otros sustratos

Fig. 4.3. Síntesis del neurotransmisor adrenérgico.

de calcio intracelular. Este proceso es similar para otros neurotransmisores.

Una vez ocurrida la exocitosis, la vesícula vacía es recapturada por endocitosis y retorna nuevamente al interior de la terminal nerviosa, donde es reutilizada posteriormente.

La liberación de noradrenalina puede ser regulada mediante diferentes sustancias, muchas de ellas tienen una importante repercusión clínica y son empleadas habitualmente en la terapéutica de diferentes problemas de salud, tema que será tratado más adelante.

Inactivación del neurotransmisor

Existen 2 mecanismos para deshacerse rápidamente del neurotransmisor liberado y que garantizan que la acción del NT sea breve, precisa y localizada. Estos son:

1. Mecanismos no enzimáticos o captación: captación 1 y captación 2.
2. Degradación metabólica o inactivación enzimática: por las enzimas monoamino oxidasa (MAO) y por la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Los mecanismos de captación son mecanismos activos, donde la noradrenalina liberada sufre un proceso de captación por las terminaciones nerviosas noradrenérgicas (captación 1) o por otras células efectoras (captación 2). El primero constituye el mecanismo fundamental para deshacerse del neurotransmisor liberado al espacio o hendidura sináptica.

Los efectos de algunos fármacos antidepresivos (imipramina, amitriptilina) dependen de la inhibición de este mecanismo o del uso de este.

La degradación metabólica o inactivación enzimática de las catecolaminas endógenas (producidas por el organismo) y exógenas (administradas) las realizan las enzimas MAO y la COMT.

La MAO es una enzima de localización intracelular (unida a la superficie de la membrana mitocondrial), en las terminaciones nerviosas simpáticas, en el SNC y en otros tejidos como el epitelio intestinal y el hígado. Se han descrito dos isoenzimas de la MAO (MAO A y MAO B), las que se encuentran distribuidas en diferentes proporciones en el SNC y en tejidos periféricos. Se diferencian además, en su afinidad por determinado sustrato, aspecto que se destaca en la tabla 4.2.

Tabla 4.2. Isoenzimas de la monoaminoxidasa (MAO). Localización y sustratos.

Enzima	Localización	Sustrato de mayor afinidad
MAO A	Terminaciones adrenérgicas, mucosa intestinal, hígado.	Noradrenalina Adrenalina Serotonina
MAO B	Cerebro, plaquetas y en menor cantidad, en hígado y TGI.	Tiramina, dopamina

La MAO juega un papel esencial en la regulación de la degradación metabólica de las catecolaminas y la serotonina en las terminaciones nerviosas o en los órganos blanco de la acción de estos neurotransmisores. La MAO convierte a la noradrenalina en el ácido dihidroximandélico (ADOM), que puede sufrir una reacción de metilación por la COMT a ácido vanililmandélico.

Existen inhibidores selectivos y no selectivos de la MAO, cuya significación clínica será discutida más adelante.

La COMT se encuentra localizada fundamentalmente en el citoplasma celular y está ampliamente distribuida en todo el organismo, en el hígado, riñón y fundamentalmente el SNC. Su presencia en las terminaciones adrenérgicas parece insignificante.

El metabolito final de la inactivación de la adrenalina y la noradrenalina por la COMT es el ácido 3-metoxi 4 hidroximandélico, conocido frecuentemente como ácido vanililmandélico (AVM). La cuantificación de estos metabolitos tiene gran importancia como medio diagnóstico en pacientes con tumores de células cromafines (feocromocitoma), ya que en estos pacientes la excreción urinaria del AVM está muy incrementada.

Fármacos que afectan la transmisión simpática

La modificación farmacológica de la actividad simpática puede efectuarse con el empleo de sustancias capaces de estimular o bloquear los receptores adrenérgicos o interfiriendo con los procesos básicos de la neurotransmisión simpática.

En general, se pueden diferenciar 2 grandes grupos de fármacos que modifican la actividad simpática:

- Fármacos que estimulan la actividad simpática: simpaticomiméticos o adrenérgicos.

- Fármacos que inhiben o bloquean la actividad simpática: simpaticolíticos o bloqueadores, o bloqueantes adrenérgicos.

Los *fármacos simpaticomiméticos*, como su nombre indica, son sustancias que al ser administradas reproducen o imitan los efectos derivados de la estimulación del sistema nervioso simpático. Actúan directamente sobre los receptores adrenérgicos (agonistas α y β), estimulan la liberación de noradrenalina o impiden la degradación de la misma.

Los simpaticomiméticos pueden dividirse, tomando como criterio la selectividad o especificidad del fármaco sobre los receptores, en:

- Agonistas no selectivos (α y β): adrenalina, noradrenalina, isoproterenol, efedrina.
- Agonistas α_1 selectivos: fenilefrina, nafazolina, oximetazolina.
- Agonistas α_2 selectivos: clonidina, metildopa.
- Agonistas β_1 selectivos: dobutamina.
- Agonistas β_2 selectivos: salbutamol, terbutalina, salmeterol, fenoterol.

En general, se incluyen dentro del grupo de fármacos simpaticomiméticos los fármacos vasoactivos, por la capacidad de aumentar el tono vascular. Pueden usarse en el tratamiento del shock. También son útiles en el tratamiento del broncoespasmo (asma), contracciones uterinas prematuras y tópicamente como descongestionantes nasales.

Los *simpaticolíticos*, sustancias que se oponen a los efectos producidos por la estimulación de las fibras posganglionares adrenérgicas, bloquean los receptores adrenérgicos o interfieren con los procesos de síntesis, almacenaje y liberación de noradrenalina. A los que bloquean los receptores se les conoce como bloqueadores o antagonistas adrenérgicos. Estos últimos fármacos también pueden clasificarse por su selectividad sobre el receptor que bloquean en:

- Antagonistas no selectivos (α y β): labetalol, carvedilol (α_1 , β_1 y β_2).
- Antagonistas α no selectivos (α_1 , α_2): fentolamina, fenotiacinas (clorpromacina).
- Antagonistas α_1 selectivos: prazosina, doxazosina.
- Antagonistas α_2 selectivos: yohimbina.
- Antagonistas β no selectivos: propranolol, timolol, sotalol, nadolol.
- Antagonistas β_1 selectivos: atenolol, metoprolol.
- Antagonistas β_2 selectivo: butoxamina.

Estos fármacos pueden emplearse en el tratamiento de la hipertensión arterial, angina de pecho, hiperplasia prostática, glaucoma, etc.

A continuación, se estudiarán algunos fármacos que pueden afectar los pasos básicos de la neurotransmisión adrenérgica y se destacarán la repercusión fisiológica, la significación clínica, así como la utilidad terapéutica que poseen estas sustancias.

Sustancias que afectan la síntesis de noradrenalina. No muchas sustancias afectan de manera significativa la síntesis del neurotransmisor adrenérgico, pero algunos tienen repercusión clínica para ser incluidos en la terapéutica actual.

La α -*metiltirosina* es un importante inhibidor de la enzima tirosina hidroxilasa y bloquea la síntesis de noradrenalina. Se ha usado en la clínica para tratar pacientes que presentan feocromocitoma (tumor de la médula de la glándula suprarrenal que provoca un incremento en la síntesis y excreción de noradrenalina y ocasiona hipertensión arterial severa) que no pueden ser sometidos a tratamiento quirúrgico.

La *L-dopa* es el precursor inmediato de la dopamina en la vía de la síntesis de catecolaminas (Fig. 4.3). Ella constituye la base fundamental del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, enfermedad degenerativa del SNC con déficit de dopamina (neurotransmisor del SNC en las vías nigroestriales). Hay que destacar que el uso de dopamina con fines terapéuticos en esta afección no ha sido posible, ya que la dopamina no atraviesa barrera hematoencefálica (BHE) y no se alcanzan concentraciones de la misma en el SNC que controlen las manifestaciones de la enfermedad (movimientos involuntarios y trastornos del tono muscular). Para superar este inconveniente fue necesario emplear la *L-dopa*, precursor de dopamina que sí atraviesa la BHE.

La *L-dopa*, por la acción de la enzima dopa descarboxilasa, localizada en el SNC, es convertida en dopamina, ejerce su acción y mejora los síntomas de los pacientes que sufren Parkinson. Esta transformación también puede ocurrir fuera del SNC y conllevar a la aparición de efectos no deseables, por ejemplo: efectos no deseados en el aparato cardiovascular (disminución de la tensión arterial) y en el aparato digestivo (náuseas y vómitos). La búsqueda y desarrollo de inhibidores periféricos de la dopa descarboxilasa (que no atraviesen la BHE) ha permitido evitar la transformación periférica de *L-dopa* a dopamina antes de alcanzar el SNC y así reducir los efectos adversos antes mencionados.

En la actualidad, existen preparados comerciales que combinan la L-dopa con inhibidores periféricos de la dopa descarboxilasa. Los inhibidores de la dopa descarboxilasa periférica más empleados en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson son la carbidopa y la benserazida.

La α metildopa, es otro fármaco que modifica la síntesis del neurotransmisor adrenérgico. Ella puede ser captada por las neuronas adrenérgicas y se convierte en un sustrato para la enzima dopa descarboxilasa (Fig. 4.3). La α metildopa así es convertida en α metildopamina, y posteriormente por la acción de la dopamina β hidroxilasa en α metilnoradrenalina, falso neurotransmisor que actúa como un agonista de receptores presinápticos inhibitorios de la liberación de noradrenalina en el SNC, disminuyendo de esta forma la actividad simpática y produciendo un efecto hipotensor.

Sustancias que afectan el almacenamiento del neurotransmisor. En este caso también existen pocas sustancias con relevancia clínica. Se pueden mencionar la reserpina y la guanetidina, fármacos antihipertensivos.

La reserpina inhibe el almacenamiento de noradrenalina al bloquear el transporte (compite por la unión a la proteína transportadora) de la L-dopa, precursor de noradrenalina, al interior de la vesículas. La reserpina se une fuertemente a las vesículas sinápticas y las convierte en disfuncionales; por lo que se produce aumento del NT en el citoplasma y se favorece la inactivación de noradrenalina por la MAO.

La unión de la reserpina a las vesículas sinápticas ocurre, tanto en el SNC, como en la periferia. Es capaz de afectar también otras vías nerviosas como la de la 5-hidroxitriptamina y la dopamina, causando la depleción de estos importantes neurotransmisores en el SNC. Ello es responsable de importantes efectos adversos como es la depresión. Este es uno de los factores que han influido para que sea un fármaco poco usado en la actualidad en la terapéutica antihipertensiva, al existir fármacos que lo superan en cuanto a la relación beneficio-riesgo.

Sustancias que afectan la liberación del neurotransmisor. En este grupo se pueden citar diferentes sustancias.

Aminas simpaticomiméticas de acción indirecta: son fármacos que imitan la acción del neurotransmisor adrenérgico al favorecer la liberación del mismo. Ejemplos de ello son la anfetamina, la efedrina y la tiramina,

que tienen una estructura química similar a la noradrenalina, lo que les permite ser captadas hacia el interior de la terminación nerviosa simpática mediante el mecanismo de captación neuronal (captación 1). Una vez en el interior de la terminación, entran en la vesícula sináptica a través del mismo transportador de la noradrenalina y se produce entonces un intercambio de la NA almacenada con el fármaco. La noradrenalina escapa hacia el citoplasma, una parte de ella es metabolizada por la MAO y la que escapa a esta inactivación es liberada al espacio sináptico por un proceso de exocitosis que no requiere del potencial de acción, ni de ión calcio.

La anfetamina y la efedrina además de la acción indirecta antes descrita (liberadora de noradrenalina), tienen una acción agonista directa, pero débil, sobre los receptores adrenérgicos y mimetizan la actividad simpática, por lo que se conocen como aminas simpaticomiméticas de acción mixta.

Sustancias que actúan sobre receptores presinápticos y regulan, aumentando o inhibiendo, la liberación del neurotransmisor simpático

La noradrenalina es capaz de inhibir o estimular su propia liberación de las terminaciones nerviosas adrenérgicas a través de interacciones mediadas por autoreceptores (α y β). Estos están localizados en la terminación nerviosa y son llamados receptores presinápticos.

Algunos fármacos son capaces de actuar también sobre esos receptores y modificar, mediante ellos, la liberación y la actividad de la noradrenalina. Tal es el caso de la *clonidina*, que interactúa sobre receptores presinápticos inhibitorios de la liberación de noradrenalina (α_2) en el SNC y provoca por este mecanismo disminución de la actividad simpática, con la consiguiente vasodilatación y disminución de la tensión arterial, lo que la hace útil en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Por el contrario, el receptor adrenérgico presináptico (β_2) incrementa la liberación de noradrenalina. Este conocimiento permite explicar en parte la acción antihipertensiva del propranolol, que por bloqueo de los receptores β_2 presinápticos disminuye la liberación de noradrenalina.

Inhibidores de la captación de noradrenalina

Tanto el mecanismo de captación 1, como el de captación 2, pueden ser bloqueados por diferentes agentes. El de mayor relevancia y significación clínica es el bloqueo de la captación 1, ya que numerosos fármacos son capaces de inhibir este transporte y de esta forma incrementar los efectos de la actividad nerviosa simpática, así como los de las catecolaminas exógenas.

Inhibidores de la captación 1. Los *antidepresivos tricíclicos* (imipramina, amitriptilina, desipramina y otros), tienen como mecanismo de acción fundamental la inhibición de la captación 1. La acción ocurre principalmente en el SNC, donde no sólo inhiben la captación de noradrenalina, sino también las de 5-HT y dopamina, por lo que aumentan las concentraciones de éstas; lo que está estrechamente relacionado con su acción antidepresiva. Estos fármacos además incrementan la transmisión simpática periférica, ya que incrementan la noradrenalina en las sinapsis al bloquear su captación, por esto favorecen como efectos colaterales como las arritmias cardíacas.

La *cocaína*, anestésico local, conocido además por el abuso de que es objeto por toxicómanos de todas las latitudes, también puede incrementar notablemente la actividad simpática por bloqueo de la captación 1, provocando taquicardia e incremento de la tensión arterial, así como, importantes efectos en el SNC, como euforia y excitación.

Algunos fármacos que actúan sobre otros pasos de la neurotransmisión simpática, pueden también inhibir la captación 1. Ejemplos de estos agentes son: la anfetamina, la fenoxibenzamina y la guanetidina.

Inhibidores de la captación 2. Este mecanismo es importante en la eliminación de noradrenalina y adrenalina provenientes del torrente circulatorio, no es afectada por muchas sustancias, por lo que posee menos significación clínica.

La captación 2 es bloqueada por corticosteroides, como la prednisona y por broncodilatadores como la teofilina, lo que puede provocar aumento de la noradrenalina en el músculo liso bronquial y contribuir al efecto antiasmático de estos medicamentos. También la progesterona bloquea la captación 2, lo que ha sido asociado por algunos investigadores con la mejoría clínica del asma en algunas asmáticas durante el embarazo.

Inhibidores de la degradación enzimática de la noradrenalina

Inhibidores de la MAO (IMAO). La capacidad de los fármacos inhibidores de la MAO de actuar como agentes antidepresivos está relacionada con el incremento de algunas monoaminas como la noradrenalina, la serotonina y la dopamina al bloquear su degradación. Estas monoaminas actúan como neurotransmisores en el SNC y la disminución de ellas se ha involucrado en la fisiopatología del síndrome depresivo.

El hecho de que la MAO es un sistema enzimático (MAO A y MAO B) y que las enzimas tienen diferentes localizaciones y afinidad por sustratos, ha permitido realizar terapéuticas más específicas. Por ejemplo: los IMAO B (la MAO B degrada preferentemente dopamina en SNC) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson aumentan las concentraciones de dopamina en el SNC y mejoran los síntomas de la enfermedad.

Por otra parte, la mayoría de los inhibidores de la MAO (nialamida e isocarboxácida) son inhibidores inespecíficos de ambas isoenzimas. Su utilidad clínica se ha visto afectada por esta inespecificidad, ya que impiden la degradación de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta (tiramina) presente en algunos alimentos (quesos, hígado de pollo, vinos, yogurt y cerveza). Estos pacientes pueden sufrir elevaciones bruscas de la tensión arterial al ingerir estos alimentos, debido a la acción de la tiramina contenida en ellos al no poder ser metabolizada por la MAO (A) intestinal, penetra a la terminación adrenérgica y libera la noradrenalina almacenada, lo cual aumenta la actividad simpática y por ello la tensión arterial. Esto es riesgoso para los pacientes hipertensos.

Inhibidores de la COMT. Se conocen pocas sustancias con esta propiedad. Las que tienen esta acción se plantea que sólo producen muy ligeros incrementos en las acciones de las catecolaminas por aumento en la disponibilidad de las mismas, lo que no tiene significación ni aplicación clínica alguna. La tropolona es un ejemplo de inhibidor de la COMT utilizada experimentalmente. Otros son estudiados en la actualidad para el tratamiento del Parkinson.

Neurotransmisión colinérgica

Ha sido ampliamente estudiada y presenta los mismos pasos básicos que la neurotransmisión adrenérgica, aunque existen diferencias importantes en algunos de ellos.

Síntesis del neurotransmisor

La acetilcolina es sintetizada en el interior de la terminación nerviosa colinérgica a partir de la colina, que es captada hacia la terminación mediante un sistema de transporte activo. El 50 % de la colina procede de la propia degradación enzimática de la acetilcolina. La acetil-CoA (acetilcoenzima A), es el otro precursor de la acetilcolina y es el encargado de donar el grupo acetilo, que es transferido a la colina, para formar finalmente la acetilcolina. Esta reacción es catalizada por la enzima colino acetiltransferasa (CAT), que se encuentra localizada en el citoplasma de la terminación nerviosa colinérgica (Fig. 4.4).

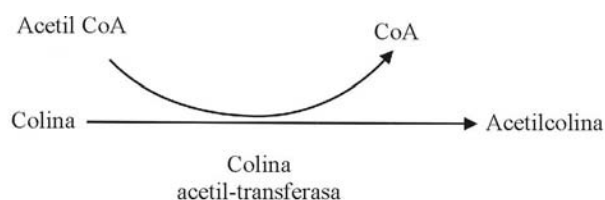


Fig. 4.4. Síntesis del neurotransmisor colinérgico.

Almacenamiento y liberación del neurotransmisor

La mayor parte de la acetilcolina sintetizada es transportada y almacenada en las vesículas sinápticas (donde alcanza muy altas concentraciones). La acumulación de acetilcolina en las vesículas se realiza mediante un sistema de transporte activo. Este transporte, y por lo tanto, el almacenamiento de la acetilcolina, puede ser afectado experimentalmente por algunas sustancias (ver más adelante).

La liberación del neurotransmisor colinérgico de la vesícula sináptica ocurre por exocitosis (al igual que en la neurotransmisión adrenérgica), desencadenada por la entrada de calcio al interior de la terminación nerviosa, debido a la llegada del estímulo eléctrico.

Degradación metabólica de la acetilcolina

La terminación de la acción de la acetilcolina se debe a la degradación enzimática del neurotransmisor por enzimas llamadas colinesterasas. Existen 2 tipos de colinesterasas con similitud estructural, pero difieren en cuanto a su distribución, especificidad de sustratos y funciones.

La *acetilcolinesterasa* (AChE), es la enzima que se encuentra localizada en el exterior de la célula (en

el espacio sináptico, unida a la membrana del órgano efector) y es responsable de la rápida degradación de la acetilcolina, por lo que la acción de esta última es muy breve. Esta enzima es bastante específica y tiene como principal sustrato a la acetilcolina. El producto de la hidrólisis de la acetilcolina es la colina, la que como se mencionó anteriormente, es recaptada en un 50 % por la terminación colinérgica para la síntesis de acetilcolina.

La otra enzima es la *butirilcolinesterasa* o *seudocolinesterasa*; está distribuida en diferentes tejidos, como el hígado, la piel, el cerebro, el músculo liso gastrointestinal y también en forma soluble en el plasma. No está asociada de manera significativa a las sinápsis colinérgicas.

A diferencia de la AChE, la butirilcolinesterasa no es específica para su sustrato y puede inactivar con mayor rapidez a otros ésteres de acetilcolina, como por ejemplo la butirilcolina. Otros sustratos de esta enzima son la procaína (anestésico local), el suxametonio, la succinilcolina (relajante muscular) y algunos agentes anestésicos de corta duración. Su función fisiológica no es totalmente conocida, pero se sabe que la butirilcolinesterasa plasmática juega un importante papel en la inactivación de los fármacos antes mencionados.

Se han descrito diferentes variantes genéticas de pseudocolinesterasa, lo que puede influir en la duración de la acción de los fármacos que son sustratos de ella, principalmente la succinilcolina.

La corta duración de la acetilcolina administrada por vía parenteral, resulta de la acción de la pseudocolinesterasa (enzima plasmática), que unida a la AChE mantiene niveles prácticamente indetectables de acetilcolina plasmática.

Sustancias que afectan la transmisión colinérgica

La modificación de la actividad colinérgica puede efectuarse con el empleo de sustancias capaces de estimular o bloquear los receptores colinérgicos o interfiriendo con los procesos básicos de la neurotransmisión colinérgica.

En general, los fármacos que interactúan con los receptores colinérgicos se pueden diferenciar en:

1. Fármacos que imitan (agonistas) o inhiben (antagonistas) la transmisión colinérgica por receptores nicotínicos:
 - a) Nm, en la unión neuromuscular esquelética.

b) Nn, localizados en ganglio autónomo y médula suprarrenal principalmente.

La mayoría de los agonistas de los receptores nicotínicos estimulan, de manera no selectiva, a ambos receptores, aunque pueden tener preferencia sobre algunos (tabla 4.3).

2. Fármacos que imitan o inhiben la transmisión colinérgica mediada por receptores muscarínicos (M).

Como se planteó en el capítulo anterior, "Farmacodinamia y Farmacocinética", los receptores muscarínicos se han subdividido en 3 subtipos, M_1 , M_2 , M_3 . Hay que destacar que la mayoría de los agonistas y antagonistas de estos receptores no muestran especificidad por un subtipo de receptor. En la tabla 4.4 se relacionan algunos de los agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos.

Tabla 4.3. Principales agonistas y antagonistas de receptores nicotínicos.

Agonistas Nn preferentemente	Antagonistas Nn	Agonistas Nm selectivos	Antagonistas Nm
Acetilcolina	d-tubocuramina*	Succinilcolina	Pancuronio
Lobelina	Hexametonio	Decametonio	Vecuronio
	Trimetafán		Atracurio
	Pentolineo		d-tubocuramina*

* no selectivo

Tabla 4.4. Agonistas y antagonistas de receptores muscarínicos.

Agonistas M no específicos	Antagonistas M no específicos	Antagonistas M_1
Acetilcolina	Atropina	Pirenzepina
Muscarina	Metilbromuro de homatropina	Telenzepina
Pilocarpina	Propantelina	
Betanecol	Ipratropio	
Lobelina	Trihexifenidilo	

Es evidente que los agonistas muscarínicos inducen respuestas similares a las que se obtienen por la estimulación de fibras posganglionares colinérgicas, resultado de la activación de receptores muscarínicos de las células efectoras del sistema nervioso parasimpático, por esto se conocen como agentes parasimpaticomiméticos, ya que imitan los efectos producidos por la estimulación de nervios posganglionares parasimpáticos.

Por otra parte, los antagonistas muscarínicos se oponen a los efectos producidos por la estimulación de fibras posganglionares colinérgicas al bloquear los receptores muscarínicos de las células efectoras del siste-

ma nervioso parasimpático. Por esta razón, se les conoce como bloqueadores colinérgicos, fármacos anticolinérgicos, antimuscarínicos y en ocasiones, parasimpaticolíticos.

Sustancias que afectan la síntesis del neurotransmisor. El hemicolinio y la trietilcolina son 2 agentes que pueden inhibir la síntesis de la acetilcolina por bloqueo del paso limitante de la velocidad de esta reacción, que es el transporte de la colina hacia el interior de la terminación nerviosa. Tienen poca utilidad clínica.

Sustancias que afectan el almacenamiento del neurotransmisor. El almacenamiento de la acetilcolina en el interior de la vesícula sináptica puede ser bloqueado selectivamente y provoca el desarrollo muy lento de un bloqueo neuromuscular. El vesanicol produce este bloqueo. Sólo ha sido utilizada de forma experimental.

Sustancias que afectan la liberación del neurotransmisor. Como se ha explicado anteriormente, la liberación de la acetilcolina de la vesícula sináptica ocurre por exocitosis, proceso que depende de la entrada de calcio a la terminación nerviosa, por lo que aquellos agentes que inhiben la entrada de calcio a la célula, pueden eventualmente inhibir la liberación de acetilcolina y producir cierto grado de parálisis muscular, ya que disminuyen la transmisión colinérgica en terminaciones parasimpáticas y en la placa neuromuscular. Esta acción, parálisis muscular, por agentes bloqueadores de la entrada de calcio, es más evidente en pacientes que por alguna enfermedad tengan afectada la transmisión nerviosa en la placa neuromuscular, como sucede en la miastenia grave.

Existen 2 potentes neurotoxinas que pueden inhibir con gran repercusión clínica la liberación de la acetilcolina. La primera es la toxina botulínica, proteína producida por el bacilo anaeróbico *Clostridium botulinum*, bacteria que puede multiplicarse en los alimentos enlatados y que produce un cuadro clínico conocido como botulismo.

La toxina botulínica contiene una serie de peptidasas que degradan varias proteínas específicas (sinaptobrevina, syntaxina, etc.) que intervienen en la exocitosis, así provocan un bloqueo de larga duración en la sinapsis colinérgica.

Esta toxina ha sido utilizada en la clínica, inyectada localmente para tratar algunos tipos de espasmos musculares locales (ejemplo: blefarospasmo, espasticidad, etc.).

La otra neurotoxina con acción inhibitoria de la liberación de acetilcolina es la α -bungarotoxina, proteína contenida en el veneno de varias serpientes pertenecientes a la familia de la cobra y es responsable de las manifestaciones clínicas por mordeduras de estas especies.

La liberación de la acetilcolina de la terminación nerviosa, al igual que en el sistema nervioso simpático, puede ser afectada por regulación presináptica, mediante interacciones homotrópicas, o sea la acetilcolina regula su propia liberación mediante su interacción con receptores colinérgicos presinápticos inhibitorios (m_2), o mediante interacciones heterotrópicas, a través de otros mediadores como la noradrenalina.

Sustancias que afectan la degradación metabólica del neurotransmisor

Son las sustancias de mayor significación y aplicación clínicas dentro de las que afectan los procesos básicos de la neurotransmisión colinérgica.

Estos agentes afectan la degradación metabólica de la acetilcolina al inhibir la enzima acetilcolinesterasa o colinesterasa y se conocen como *agentes anticolinesterásicos*. Todos los anticolinesterásicos (anti-AchE), al inhibir la acetilcolinesterasa, aumentan la concentración de acetilcolina endógena en la cercanía de los receptores colinérgicos y por ello aumentan los efectos de la estimulación colinérgica.

La mayor parte de los anti-AchE inhiben también a la butirilcolinesterasa (seudocolinesterasa).

Anticolinesterásicos (anti-AchE). La enzima acetilcolinesterasa posee 2 sitios de unión sobre los que actúan los diferentes AchE, un sitio aniónico y un sitio estérico.

Las principales diferencias entre los anti-AchE son de tipo química, lo que influye en el tipo de enlace químico que establecen con la enzima e influye en la duración de su acción.

Los anticolinesterásicos de duración corta e intermedia son los empleados en la práctica médica actual. Se usan en el diagnóstico (edrofonio) y tratamiento de la miastenia grave (neostigmina, piridostigmina), en el íleo paralítico (neostigmina), en la atonía del músculo detrusor de la vejiga (neostigmina), en el glaucoma (ecotiapato) y algunos como la tacrina y el merifonato se han empleado en las formas ligeras y moderadas de la enfermedad de Alzheimer.

Los anticolinesterásicos de duración prolongada son los agentes organofosforados, que conducen a una inhibición evidente de la enzima. Muchos de estos compuestos fueron desarrollados como armas químicas mortíferas durante la I Guerra Mundial y algunos son aplicados actualmente en la agricultura como insecticidas, ejemplo, el paratión, malatión. Son sustancias volátiles, de naturaleza apolar, con elevada liposolubilidad, por lo que son rápidamente absorbidas por las membranas mucosas e incluso por la piel. Los trabajadores agrícolas que usan estos productos deben

cumplir las medidas de protección establecidas y el no acatarlas es causa frecuente de intoxicación, como consecuencia de la acción prolongada de la acetilcolina, que no es degradada o inactivada. Provocan un cuadro serio de intoxicación que puede producir hasta la muerte. Por ello la importancia clínica de los mismos.

Se han logrado aislar sustancias que pueden reactivar la colinesterasa fosforilada. Ejemplos de estos compuestos son: la hidroxilamina, el ácido hidroxámico y las oximas. Las oximas (pralidoxima y la obidoxima) son los agentes reactivadores de la colinesterasa, más potentes, de los conocidos hasta el momento. Se plantea que pueden reactivar la enzima hasta un millón de veces más rápido que la hidroxilamina.

La pralidoxima y la obidoxima se han empleado con gran eficacia para el tratamiento de la intoxicación por órganofosforados.

El tratamiento de la intoxicación por organofosforados, además de las medidas generales para reducir el contacto con el mismo, consiste en el empleo de atropina (bloquea la acción de la acetilcolina sobre receptores muscarínicos) y la administración de reactivadores de la colinesterasa (restablecen actividad de la acetilcolina).

Neurotransmisión en el SNC

Los primeros neurotransmisores a los que se les atribuyó un rol fundamental en el SNC fueron la acetilcolina y la noradrenalina.

En la década de los años 1960 se confirmaron las hipótesis de que otras catecolaminas y aminas participaban de manera importante como neurotransmisores en el SNC, entre ellas la dopamina, la adrenalina y la 5-hidroxitriptamina (serotonina).

En los años 70 del pasado siglo, se reconoce al ácido gammaaminobutírico (GABA), la glicina y el glutamato (aminoácidos distribuidos en el SNC), como neurotransmisores con funciones importantes en el SNC.

Por otra parte, la búsqueda de factores hipotálamo-hipofisarios condujo al desarrollo de tecnologías que permitieron aislar, purificar, secuenciar y replicar, por medio de la síntesis química, una familia de neuropéptidos, a los que se les planteó también funciones de neurotransmisores en el SNC.

En resumen, son numerosas las sustancias con características químicas diferentes de las que se plantea que juegan algún papel en la neurotransmisión en el SNC, estas se pueden agrupar en: aminas, aminoácidos, neuropéptidos y la acetilcolina.

En la tabla 4.5 se resumen los principales neurotransmisores en el SNC y algunos fármacos que, mediante diferentes mecanismos, pueden modificar sus acciones.

Tabla 4.5. Principales neurotransmisores en el sistema nervioso central. Fármacos que modifican sus acciones.

Neurotransmisor	Localización y funciones	Bloqueador de su recaptación o transporte	Agonista (receptor)	Antagonista (receptor)
Noradrenalina	Elevadas concentraciones en el sistema límbico e hipotálamo, tiene acciones complejas. En general, estimulantes y mediadas por receptores α y β .	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), etc.	Clonidina, α -metil NA (α_2)	Prazosina (α_1) Propranolol (β)
Dopamina	Involucrado en la fisiopatología de la esquizofrenia (aumento de su acción en sistema límbico). En la enfermedad de Parkinson (disminución de su transmisión en vías nigroestriales).	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), etc.	Bromocriptina (agonista parcial)	Fenotiacinas (clorpromacina, trifluoperazina) Butirofenonas (haloperidol)
Acetilcolina	Participa en el control de movimientos voluntarios. Desempeña papel importante en la fisiopatología del Alzheimer.	----	Tacrina inhibe la AchE* y favorece la acción de la acetilcolina.	Trihexifenidilo Benzotropina (antagonistas de receptores M, son útiles en enfermedad de Parkinson)
Serotonina	Variadas y complejas funciones. Relevante papel en la fisiopatología de las depresiones. Involucrado en la fisiopatología de la migraña.	Fluoxetina, paroxetina, antidepresivos tricíclicos, etc.	Dihidroergotamina Sumatriptán (5-HT ₁)	Metisergida Katanserina
Neuropéptidos (péptidos opioides endógenos)	Inhiben vías algógenas en el SNC.	---	Morfina, meperidina, fentanil.	---
Ácido gamma aminobutírico (GABA)	Aumentan el umbral del potencial de membrana en reposo (acción inhibitoria). Los fármacos que mimetizan sus acciones son útiles en el tratamiento de la epilepsia.	Guvacina	Baclofen	Picrotoxina

*AchE acetilcolinesterasa.

Aminas. Se incluyen las catecolaminas (presentan un grupo hidroxilo [OH] en el carbono 3 y 4 del anillo de benceno), dopamina, noradrenalina y adrenalina. Tienen acciones diversas y complejas. Por ejemplo, existe una amplia distribución de receptores para la dopamina (dopaminérgicos, principalmente D₂) que

inhiben la secreción de prolactina, estimulan la secreción de hormona del crecimiento, median efecto inhibitorio en los ganglios basales, en la zona quimiorreceptora gatillo, participan en la producción del vómito y en el sistema mesolímbico se cree que puede ser responsable de algunas manifestaciones psicóticas.

La 5-hidroxitriptamina es otra amina (no catecolamina) ampliamente distribuida en el SNC con funciones importantes.

El mecanismo de acción de numerosos fármacos utilizados para tratar enfermedades del SNC se relaciona con las modificaciones que realizan en la neurotransmisión mediada por estas sustancias. Ejemplo los antidepresivos (imipramina, amitriptilina, paroxetina y otros), los antipsicóticos (haloperidol, clorpromacina).

Aminoácidos. El SNC contiene altas concentraciones de ciertos aminoácidos, fundamentalmente de glutamato y de ácido gamma amino butírico (GABA). Estos se caracterizan por ser extremadamente potentes en su capacidad de alterar la descarga neuronal. Algunos de los neurotransmisores aminoacídicos como el GABA y la glicina tienen la capacidad de inhibir la función neuronal. Otros, como el glutamato y el aspartato tienen capacidad excitatoria sobre el SNC.

Se han desarrollado y aplicado clínicamente fármacos que interactúan con receptores para el GABA (gabaérgicos), incrementando su acción, los que se han utilizado con éxito para tratar la ansiedad y ciertas formas clínicas de epilepsia. Ejemplo de ellos son las benzodiazepinas (diazepam, clonazepam, etc.).

Neuropéptidos. Los péptidos opioides endógenos son uno de los más importantes neurotransmisores peptídico aislados hasta el momento. Se distribuyen en áreas del cerebro cuya estimulación eléctrica promueve la liberación de los mismos y producen alivio del dolor, por lo que están involucrados en la inhibición de los mecanismos algogénicos (productores de dolor). Se han relacionado con el mecanismo de acción de la acupuntura y otros procedimientos tradicionales afines.

Los hipnoanalgésicos opioides, como la morfina, son fármacos que mimetizan la acción de estos neurotransmisores al actuar sobre receptores para opioides, lo que provoca alivio del dolor. Son utilizados en múltiples situaciones clínicas, sobre todo para aliviar el dolor de los pacientes portadores de una neoplasia en estadio terminal.

Acetilcolina. Después de su descubrimiento como neurotransmisor en las uniones neuroefectoras parasimpáticas y neuromusculares, recibió una considerable atención como neurotransmisor potencial del SNC. Sus acciones ya fueron descritas.

Otras sustancias participan en mayor o menor medida en la neurotransmisión central, las que incluyen: las purinas (adenosina y ATP), la histamina, el óxido

nítrico y los derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas.

Mediadores químicos

Existe un grupo de sustancias producidas en el organismo que, por sus funciones, pueden situarse entre los neurotransmisores y las hormonas. Se conocen como *autacoides*, hormonas locales o secreción paracrina. Son sustancias liberadas en pequeñas cantidades y actúan brevemente sobre las células que las producen o sobre las células adyacentes al sitio donde se producen. Actualmente, a causa de no estar bien definido a cuáles sustancias denominar autacoides, se prefiere emplear el término de *mediadores químicos*.

Se conoce que existe un grupo importante de mediadores químicos que participan en numerosos procesos fisiológicos y patológicos del organismo, por lo que resulta importante el conocimiento básico sobre ellos, ya que así se tiene la posibilidad de realizar intervenciones terapéuticas con el empleo de fármacos que puedan modificar (simular, aumentar, disminuir o abolir) sus acciones. A continuación, se resaltan los más importantes:

- Histamina.
- Eicosanoides, como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.
- Serotonina.
- Polipéptidos endógenos:
 - Vasoactivos: angiotensina II.
 - Vasodilatadores: bradiquinina.
- Factor de agregación plaquetaria.
- Citoquinas:
 - Interleukina (1, 2, 3, etc.)
 - Interferones (α , β , gamma)
- Óxido nítrico.

Histamina

Se encuentra en casi todos los tejidos, de allí su nombre (del griego histos, tejido). Se almacena en gránulos junto a la heparina, en el interior de los mastocitos y basófilos en los pulmones, la piel y el tracto gastrointestinal. En el estómago se encuentra en células llamadas histaminocitos. También se encuentra en neuronas del sistema nervioso central (hipotálamo, tálamo y corteza cerebral).

La histamina ejerce sus acciones biológicas al interactuar con receptores específicos localizados en membranas celulares superficiales. Entre los *receptores de la histamina* (histaminérgicos) se cuentan:

- Receptor H_1 , presentes en músculo liso, endotelio, encéfalo.
- Receptor H_2 , localizados en la mucosa gástrica, músculo cardíaco, mastocitos, encéfalo.
- Receptores H_3 , con una distribución presináptica en encéfalo, plexo mientérico y otras neuronas.

Entre las *acciones de la histamina* se pueden mencionar las siguientes:

- Participa en la contracción del músculo liso bronquial e intestinal.
- En la relajación de vasos sanguíneos.
- Es un mediador importante en las reacciones alérgicas inmediatas y en la inflamación. Es responsable, en parte, de los síntomas que acompañan a la reacción anafiláctica (broncoconstricción, caída de la tensión arterial, urticaria, diarreas, etc.) y otras reacciones alérgicas en las que se observa vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.
- Participa en la secreción gástrica.
- Neurotransmisor cerebral.

Importancia clínica de la histamina. Sus aplicaciones en la clínica son limitadas.

Como agente diagnóstico, en pruebas funcionales respiratorias (en aerosoles) para inducir broncoconstricción y en pruebas de hipersensibilidad cutánea, bajo vigilancia médica estricta.

Se ha empleado en la terapéutica, en inyecciones para desensibilizar a pacientes alérgicos o pacientes que sufren cefaleas vasculares y enfermedad de Menière. Por su mala relación beneficio/riesgo no se recomienda.

Existen fármacos que al ser administrados por vía endovenosa producen liberación de histamina y ocasionan por ello diversos efectos adversos (vasodilatación, hipotensión arterial, broncoespasmo), ej.: la morfina, atropina, la polimixina B, la protamina.

Por otra parte, el cromoglicato de sodio y el ketotifeno, ejercen en parte su acción porque inhiben la liberación de histamina de las células cebadas, por eso es que son útiles en algunos grupos de pacientes en el tratamiento profiláctico del asma bronquial y otras enfermedades alérgicas. El ketotifeno, además de la acción antes señalada, bloquea los receptores H_1 de la histamina.

Otro grupo de fármacos que han mostrado utilidad son los que bloquean la acción de la histamina sobre sus receptores, los que se conocen como antihistamínicos H_1 y antihistamínicos H_2 .

En la tabla 4.6, se muestran algunos antihistamínicos H_1 de uso clínico. Estos se han dividido en 2 grupos, fármacos de primera y fármacos de segunda generación. Los de primera generación tienen mayor probabilidad de bloquear otros receptores autónomos (muscarínicos, α_1) y tienen mayores efectos sedantes. Hay que señalar que este último puede ser considerado un efecto no deseado para algunos fármacos de este grupo, aunque en ocasiones el efecto sedante representa una consecuencia farmacológica de utilidad clínica, como es el caso de la prometazina. Son empleados en el tratamiento de diferentes manifestaciones de alergias (rinitis, urticaria, prurito, etc.) y como sedantes.

Tabla 4.6. Algunos antihistamínicos H_1 de uso clínico.

Fármaco anticolinérgico	Actividad	Comentarios
Difenhidramina	+++	Sedación notable. Actividad contra cinetosis.
Dimenhidrinato	+++	Sedación notable. Actividad contra cinetosis.
Meclizina	-	Sedación ligera. Actividad contra cinetosis.
Clorfeniramina	+	Sedación ligera.
Dexclorfeniramina	+	Sedación ligera.
Prometazina	+++	Sedación notable.
Ciproheptadina	+	Sedación moderada. Acción anti-5HT.
Antihistamínicos de segunda generación		
Astemizol		Poca o ninguna sedación. Posibles arritmias cardíacas favorecidas por ketoconazol, itraconazol, macrólidos o jugo de toronja (disminuyen su metabolismo).
Terfenadina		Ver comentarios del astemizol.
Fexofenadina		Menor riesgo de arritmias.
Loratadina		Sedación ligera. Acción prolongada.

Los antihistamínicos H_2 de importancia clínica son la cimetidina, ranitidina, famotidina y la nizatidina. No se diferencian en su eficacia, difieren solo en su seguridad y las características farmacocinéticas. Son empleados en el tratamiento de la úlcera péptica gastrointestinal (disminuyen la secreción gástrica), mostrando además eficacia en el control de los síntomas del síndrome de Zollinger-Ellison (hipersecreción de ácido por tumor secretor de gastrina) y en la mastocitosis sistémica o leucemia basófila con altas concentraciones de histamina.

Eicosanoides: prostaglandinas (Pg), tromboxanos y leucotrienos

Son derivados de ácidos grasos esenciales que se presentan como componentes de los fosfolípidos de las membranas celulares en todos los tejidos y líquidos corporales. A diferencia de la histamina y otros autocoides, no se encuentran preformados en los teji-

dos, son generados a partir de estímulos según las necesidades.

En la Fig. 4.5, se muestra en forma simplificada la síntesis, acción de algunos eicosanoides y fármacos que interfieren en su síntesis.

La enzima responsable de la síntesis de eicosanoides es la ciclooxygenasa (COX), también llamada endoperoxido sintetasa. Se han identificado dos tipos de COX con diferentes vías de activación y regulación, localización intracelular y selectividad por sustrato. Ellas son:

- COX-1 enzima constitutiva (está siempre presente). Es responsable de la generación de tromboxano A_2 (TXA_2), prostaciclina y prostaglandina E_2 (PgE_2).
- COX-2 enzima constitutiva en algunos tejidos (cerebro y médula espinal), pero inducible (se forma por diferentes estímulos como citoquinas proinflamatorias y otros factores de la inflamación) en algunos tejidos, como sucede en las respuestas inflamatorias.

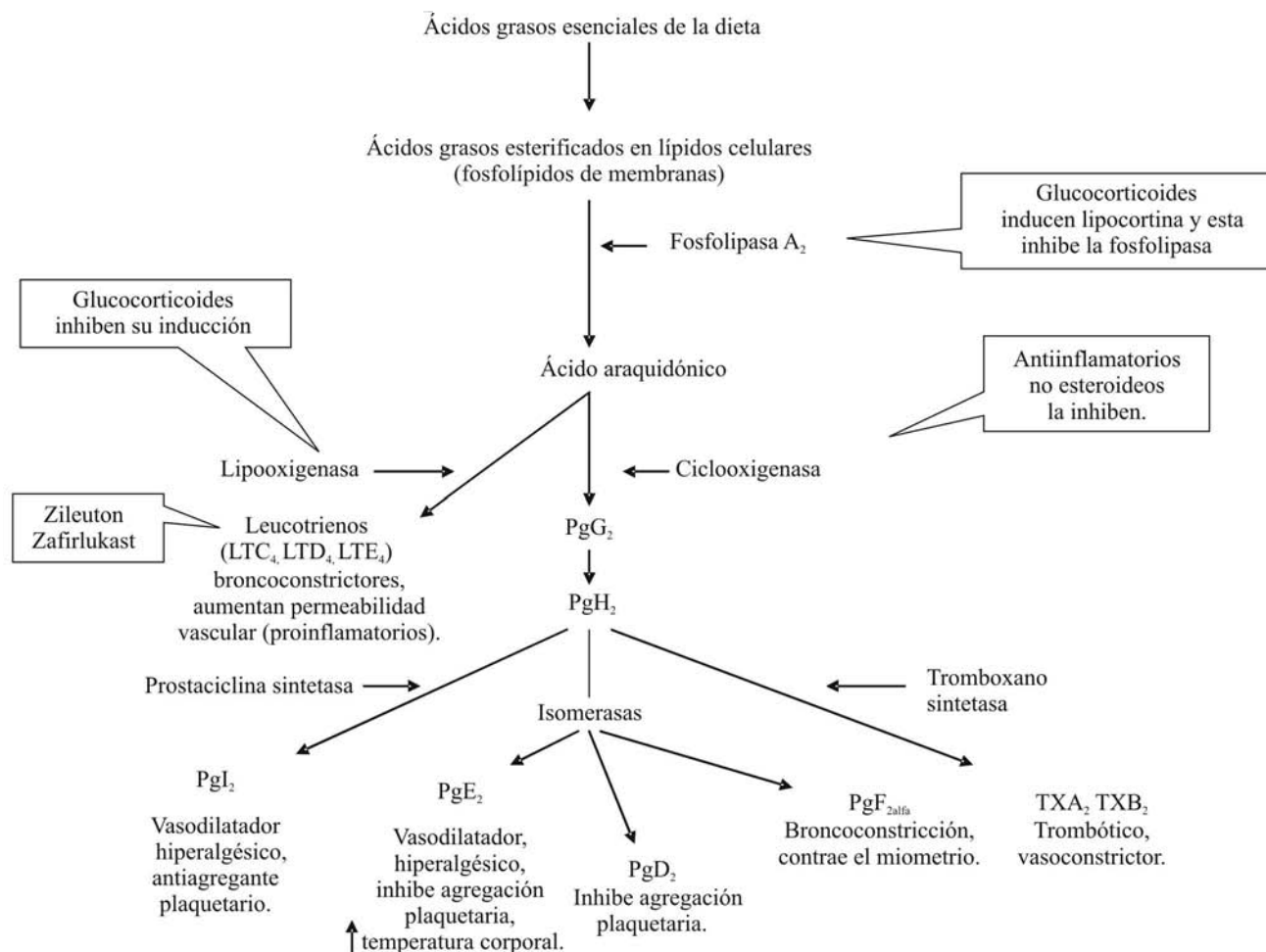


Fig. 4.5. Eicosanoides. Síntesis. Algunas de sus acciones y fármacos que interfieren en su síntesis.

Los *leucotrienos* (LT) son sustancias derivadas también de los fosfolípidos de la membrana, pero que siguen otras vías metabólicas por la enzima lipooxigenasa (Fig. 4.5), ej.: LTC₄, LTD₄, LTE₄. Los 2 primeros son broncoconstrictores potentes y se reconocen como componentes primarios de sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A) que se secretan en el asma y en la anafilaxia.

Las prostaglandinas y eicosanoides en general, están involucradas en el control de muchos procesos fisiológicos y fisiopatológicos, entre los que se encuentran el transporte e implantación del óvulo fecundado, la facilitación del trabajo de parto (favorecen la contracción uterina), la permeabilidad del conducto arterioso fetal, la protección de la mucosa gástrica (favorecen la secreción de moco protector de la mucosa y el flujo sanguíneo), el mantenimiento del flujo sanguíneo renal y la diuresis, la agregación y el efecto antiagregante plaquetario, el aumento de la temperatura corporal (producción de fiebre), el aumento del tono bronquial en los asmáticos. Además, tienen una importante participación como los mediadores y moduladores de la inflamación y el dolor. Todas estas acciones pueden ser objetivos modificables con el uso de fármacos.

Importancia clínica de los eicosanoides y sus antagonistas

1. Sistema reproductor y neonato.

Dismenorrea: se plantea que la PgE₂ y PgF_{2α} están involucradas en el dolor, diarreas, cefalea, etc., que se presentan en el síndrome premenstrual y en la dismenorrea. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): indometacina, ibuprofeno, naproxeno, etc., que inhiben su síntesis, alivian los síntomas.

Aborto: la PgE₂ y PgF_{2α} pueden inducir el parto, ya que favorecen la contracción uterina. En la inducción del aborto se plantea que están limitadas al segundo trimestre. Como fármacos se pueden encontrar a la PgE₂ (dinoprostona) y la PgF_{2α} (carboprost). En la actualidad se discute la relación beneficio/riesgo del uso de las prostaglandinas en esta indicación.

El uso de AINES al final del embarazo, al inhibir la formación de Pg, puede retrasar el inicio del trabajo de parto.

Efecto sobre el feto y el recién nacido: la PgE₂ y la PGI₂, sintetizadas en el conducto arterioso, son esenciales para mantener la permeabilidad del mismo durante el embarazo. El cierre este ocurre después del parto, al disminuir la presión arterial

pulmonar del recién nacido, lo que se acompaña de una disminución de la síntesis local de PgE₂.

Si durante la última fase del embarazo se emplean AINE, ello puede ocasionar neonatos posmaduros con una elevada incidencia de cierre prematuro del conducto arterioso, que se acompaña de hipertensión arterial pulmonar seguida de hipertrofia ventricular izquierda. Por ello se recomienda limitar el uso de AINES al final del embarazo y usarlos solo si la relación riesgo/beneficio es adecuada.

Por otra parte, en recién nacidos con cardiopatía congénita (transposición de grandes vasos, atresia pulmonar, estenosis arterial pulmonar), donde es necesario mantener el conducto arterioso permeable hasta el tratamiento quirúrgico se utiliza la infusión de PgE₁ (alprostadil).

En recién nacidos con conducto arterioso persistente, se emplean inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina y así se evita la necesidad del cierre quirúrgico del conducto.

2. Aparato respiratorio.

En el asma, las PgF_{2α}, el TXA₂ y principalmente los leucotrienos, LTC₄, D₄, como se señaló anteriormente, son mediadores químicos de la broncoconstricción y la inflamación. Además, aumentan las secreciones de la mucosa.

Basado en este conocimiento se han desarrollado inhibidores de la síntesis de LT, como el zileutón, e inhibidores de los receptores de los LT, el zafirlukast y el montelukast, para el tratamiento profiláctico del asma bronquial. Aún queda por establecer la importancia de su empleo en el tratamiento del asma bronquial, basada en la relación riesgo/beneficio/costo.

3. Sistema gastrointestinal.

Las Pg (PgE₂, PgA₁) y análogos, inhiben la secreción de ácido clorhídrico gástrico estimulada por histamina, pentagastrina y alimentos, además tienen un efecto citoprotector sobre la mucosa gastrointestinal independiente de la acción anti-secretora. Los efectos ulcerogénicos de los AINE son el resultado de la inhibición que ellos producen sobre las enzimas COX-1 y COX-2, por lo que se afecta la síntesis de Pg. Con el desarrollo de AINE, inhibidores específicos de la COX-2, se ha planteado que poseen un potencial ulcerogénico menor, ya que afectan menos la acción de las Pg sobre la mucosa gástrica, aspecto muy controvertido en la actualidad.

Un análogo sintético de la PGE_1 (misoprostol), ha sido aprobado para la profilaxis y el tratamiento de las úlceras inducidas por AINE.

4. Efectos hematológicos.

Las Pg tienen efectos contrarios sobre la hemostasia. La prostaciclina (PGI_2), que se sintetiza en las paredes vasculares a partir del ácido araquidínico de sus propias paredes y de las plaquetas, tiene una acción antiagregante plaquetaria y vasodilatadora. Sin embargo el TXA_2 sintetizado en las plaquetas, es un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor.

Cuando se produce un daño en el endotelio vascular arterial, las plaquetas se unen al tejido conectivo subendotelial y liberan TXA_2 , serotonina y difosfato de adenosina y promueven la agregación plaquetaria. El efecto neto del ácido acetilsalicílico (aspirina) es de tipo antiagregante plaquetario, produce una inhibición irreversible de la enzima ciclooxigenasa plaquetaria que dura toda la vida de las plaquetas, a diferencia de su efecto sobre la síntesis de PGI_2 vascular, que tiene una acción más corta. El efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico se produce a dosis bajas (75 a 325 mg). Dosis superiores no aumentan la acción antiagregante, es más, pueden potencialmente ser menos efectivas al afectar la síntesis de la PGI_2 (antiagregante y vasodilatadores) del endotelio vascular y también se incrementa el riesgo de producir efectos adversos.

5. Respuesta inflamatoria, dolor y fiebre.

Las prostaglandinas están involucradas en la respuesta inflamatoria, en el dolor que la acompaña y en la producción de fiebre inducida por pirógenos. Es por esta razón que los AINE pueden ser empleados con el fin de lograr una acción antiinflamatoria (ejemplos: ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, piroxicam, indometacina, etc.); acción analgésica en procesos inflamatorios (ejemplos: ácido acetilsalicílico, dipirona, paracetamol o acetaminofeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina, etc.) y acción antipirética (ejemplos: dipirona, paracetamol o acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, etc.).

En la actualidad se considera que los LT son los principales mediadores de la respuesta inflamatoria. Esto pudiera explicar por qué los corticoides son más eficaces que los AINEs en el tratamiento de la artritis reumatoide, ya que los últimos no inhiben la formación de LT.

El papel tan diferente de los eicosanoides en la fisiología y fisiopatología de diferentes enfermedades abre vías para la búsqueda de nuevos procedimientos terapéuticos.

Serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) se forma a partir del aminoácido L-triptófano. Después de sintetizada es almacenada o desactivada con rapidez por la enzima MAO. En el humano, el 90 % se encuentra en las células cromafines del tracto digestivo, cuya función no se conoce. Se encuentra en plaquetas y en el SNC. Por ejemplo, existen altas concentraciones en el tallo cerebral en neuronas serotoninérgicas que la sintetizan, almacenan y la liberan como neurotransmisor.

Participa en funciones como el sueño, estado de ánimo, apetito, regulación de la temperatura, percepción del dolor y vómito. Se relaciona con estados como la depresión, la ansiedad y la migraña.

Las acciones de la serotonina son mediadas por una diversidad de receptores, hasta el momento existen 7 familias de receptores triptaminérgicos (5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} , 5-HT_{1D} , 5-HT_2 , 5-HT_3 , 5-HT_4 , 5-HT_5 , 5-HT_6 y 5-HT_7).

En la tabla 4.7 se destacan algunos fármacos con acciones sobre receptores de la serotonina y algunas indicaciones clínicas de los mismos.

Es necesario enfatizar, como se mencionó con anterioridad en este capítulo, en la participación de la 5-HT y la noradrenalina en los cambios del estado de ánimo y las emociones. Es por ello que fármacos con acciones inhibitorias de los mecanismos de recaptación 1 de catecolaminas y serotonina, como los antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, etc.) y los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina, entre los que se encuentran la fluoxetina, la paroxetina, la fluvoxamina y la sertralina, han mostrado efectividad en estados depresivos.

Angiotensina II

La angiotensina II es parte importante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, posee acciones sobre el músculo liso vascular (vasoconstricción), la corteza suprarrenal (estimula la secreción de aldosterona), riñones (favorece la retención de sodio y agua a través de la aldosterona), corazón y cerebro. Es por ello que la angiotensina II tiene una repercusión relevante en la

Tabla 4.7. Fármacos con acciones sobre receptores de la serotonina. Indicaciones clínicas.

Fármaco	Sitio de acción	Receptor 5-HT agonista	Receptor 5-HT antagonista	Indicaciones
Sumatriptán	SNC (vasos sanguíneos)		5-HT _{1D}	Migraña
Buspirona	SNC	5-HT _{1A}		Ansiolítico
Metoclopramida	SNC, SNA (TGI)	5-HT ₄		Procinético (en esofagitis por reflujo)
Cisaprida	SNC, SNA (TGI)	5-HT ₄		Procinético (en esofagitis por reflujo)
Ergotamina	SNC		5-HT _{1A, B, D}	Migraña
Dihidroergotamina	SNC		5-HT _{1A, B, D}	Migraña
Metisergida	SNC		5-HT ₂	Síndrome carcinoide* Profilaxis de la migraña
Ciproheptadina	SNC		5-HT ₂	Profilaxis de la migraña
Katanserina	SNC		5-HT ₂	Hipertensión arterial
Ondansetrón	SNC (centro del vómito en el bulbo)		5-HT ₃	Náuseas y vómitos por citostáticos y radioterapia

* Trastorno raro asociado a tumores malignos de células enterocromafines, usualmente en intestino.

regulación de la presión sanguínea y de la homeostasis hidroelectrolítica. La sobreactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede causar hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y trastornos electrolíticos.

En la Fig. 4.6 se presenta, en forma resumida, los pasos de la síntesis de la angiotensina II y algunas de sus acciones. Estas acciones son producidas por la interacción de la angiotensina II con receptores distribuidos por todo el organismo. Se han identificado 2 subtipos de receptores para la angiotensina (AT₁, AT₂). La mayor parte de las acciones conocidas de la angiotensina II (vasoconstricción, síntesis de aldosterona, hipertrofia vascular, efectos noradrenérgicos y los efectos centrales) son secundarias a la activación de receptores AT₁.

Bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona (aplicaciones clínicas). Se dispone de varios fármacos capaces de bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona a diferentes niveles. Por ejemplo, antihipertensivos que inhiben la actividad simpática a nivel del SNC (clonidina, metildopa) y los bloqueadores de receptores β_1 (atenolol, propranolol) que inhiben la secreción de renina, deben en parte su acción sobre el sistema

renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, la vía de inhibición más efectiva de este sistema y de la que depende la acción antihipertensiva de algunos fármacos, está en el bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o mediante el bloqueo de los receptores de la misma (Fig.4.6).

Los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) como el captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, fisinopril y perindopril, bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona y han demostrado gran utilidad clínica. Son eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial, de la insuficiencia cardíaca, en el posinfarto del miocardio, en la hipertrofia cardíaca y para detener la progresión de la insuficiencia renal crónica en pacientes diabéticos.

Hay que señalar que la ECA no es una enzima específica y también se comporta como una quinasa que degrada a la bradiquinina. Es por ello que el empleo de los IECA provocan un aumento de los niveles plasmáticos de bradiquinina, potente vasodilatador, que puede contribuir al efecto antihipertensivo de los IECA, pero a su vez el aumento de las concentraciones de bradiquinina, sustancia proinflamatoria potente, se ha relacionado con la tos y el angioedema, efectos adversos que se pueden presentar con el uso de IECA.

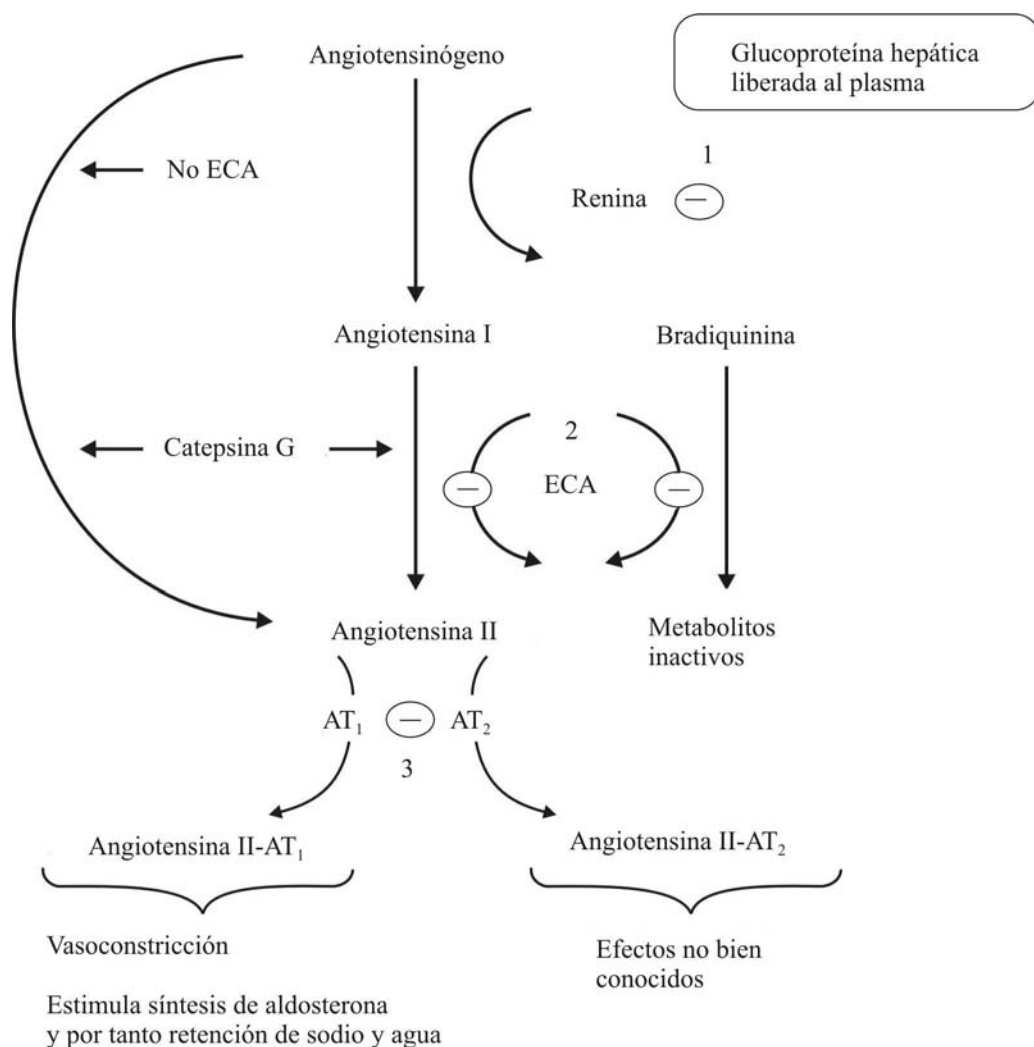


Fig. 4.6.

ECA = enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II.
 No ECA = enzimas diferentes a la ECA.
 AT₁ y AT₂ = receptores para la angiotensina II.
 ⊖ = sitios de posible inhibición de la síntesis y acción de la angiotensina II.

1. Propranolol inhibe secreción de renina
2. Captopril inhibe la ECA
3. Losartán bloquea AT₁.

Se conoce que la ECA no es la única enzima proteolítica que participa en la formación de angiotensina II. Existen otras enzimas no convertidoras (No ECA) que producen la transformación del angiotensinógeno en angiotensina II (Fig. 4.6). Es por esto que en la actualidad se plantea que la forma más específica de bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona es el que se produce por el bloqueo de los receptores de la angiotensina II y así se inhibe la actividad biológica de la misma, independiente de la vía metabólica en su formación.

Entre los antagonistas de los receptores de angiotensina (AT₁) están el losartán, valsartán, candesartán, eprosartán y otros. Se emplean en el

tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Los antagonistas de los receptores AT₂ se investigan en la actualidad para establecer sus aplicaciones clínicas.

Bradiquinina

Es un potente vasodilatador que aumenta además la permeabilidad vascular. Es un gran agente algogénico (productor de dolor), efecto que es potenciado por las prostaglandinas.

La función fisiopatológica de la bradiquinina es aún tema de conjetura. Se han desarrollado antagonistas que todavía no tienen uso clínico.

Existen otros mediadores químicos, como el factor de agregación plaquetaria, citoquinas, óxido nítrico, etc., que participan en diferentes procesos fisiológicos y fisiopatológicos y aún son objeto de investigaciones en la búsqueda de nuevas vías terapéuticas.

Bibliografía

- Borroto Regalado, R. (2002): Mediadores químicos. En *Farmacología General* (Morón-Levy, comps.), Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, pp. 147-164.
- Cleveland, L., D.S. Aschenbrenner, S.J. Venable y J.A.P. Yansen (1999): *Nursing Management in Drug Therapy*. Lippincott, Philadelphia, 1114 pp.
- Fernández Manchón, E.J. (2002): Receptores farmacológicos. En *Farmacología General* (Morón-Levy, comps.), Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, pp. 55-99.
- Hardman J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds. (2001): *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* [traducido del inglés]. McGraw-Hill Interamericana, México, 10 ma. Ed, (2003), 2 Vols. 2150 pp.
- Iversen, S., L.O. Iversen y C.B. Saper (2000): The Autonomic Nervous System and the Hypothalamus. En *Principles of neural Science* (E.R Kandel, J.H. Schwartz, y T.M. Jessell, eds.), McGraw-Hill. Health Professions Division, New York, 4th Ed, pp. 960-981.
- Katzung, B.G.,ed. (2007): *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw –Hill- Lange, 10ma Ed., 1201 pp.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): *Mosby's Pharmacology in Nursing*. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Pradillo García, P. (2003): *Farmacología en Enfermería*. Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, 534 pp.
- Rosell Puig, W., C. Dovale Borjas y I. Álvarez Torres (2002): *Morfología Humana II, Sistemas viscerales, Circulatorio y Nervioso*. Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba. 451 pp.
- Salazar Domínguez, L.E. (2002): Principios de la neurotransmisión en el sistema nervioso. En *Farmacología General* (Morón-Levy, comps.), Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, pp. 100-123.
- Tripathi, K.D. (2003): ANS: General Considerations. En *Essentials of Medical Pharmacology*. 5ta. Ed., Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd. Nueva Delhi, 875 pp.



Capítulo 5

Reacciones adversas, farmacovigilancia e interacciones medicamentosas

Dr. Juan Antonio Furones Mourelle

Los medicamentos son capaces de modificar procesos biológicos fundamentales que producen acciones beneficiosas y terapéuticas, pero también conllevan un riesgo de efecto tóxico, entendiéndose como tal, cualquier efecto perjudicial que el fármaco ocasione al individuo o a la sociedad. Lo que significa que en la utilización de un medicamento, siempre se presentarán dos acciones inseparables y que debemos tener siempre presente: el efecto beneficioso, que justifica su empleo y el efecto perjudicial, que nos hace mantenernos vigilantes, para evitarlo o detectarlo oportunamente y tomar las medidas que minimicen o eliminen las consecuencias dañinas.

Todos los fármacos pueden causar reacciones fatales o severas, aún cuando se administren adecuadamente en la indicación correcta; estas reacciones muchas veces no son predecibles ni evitables, mientras que el uso inapropiado puede conducir a efectos tóxicos evitables.

Los efectos perjudiciales de los medicamentos son muy complejos y en muchas ocasiones, de difícil valoración por la cantidad de factores que participan en su producción, modo de aparición, duración y gravedad; de tal forma que los mismos pueden aparecer inmediatamente después de su administración o pueden hacerlo más tardíamente e incluso, cuando la medicación ha sido suspendida; pueden evitarse o controlarse ajustando la dosis, pueden ser parte inseparable de su acción general y estarán siempre presentes con el accionar del fármaco. Podrán ser ligeros, severos o mortales, reversibles o irreversibles, podrán aparecer tras el primer contacto del medicamento con el paciente o después de muchos contactos, la forma de

su presentación no se diferenciará clínicamente de las enfermedades habituales que motivan su prescripción. Esto hace que la anamnesis e historia clínica farmacológica sea una herramienta fundamental en la detección y tratamiento de las reacciones adversas, es decir, registrar qué síntomas, signos o enfermedades aparecen o desaparecen y qué medicamentos son usados, retirados o introducidos en el tratamiento de los pacientes, que nos permita sospechar una relación de asociación causal fármaco- efecto indeseable.

Desde el punto de vista epidemiológico, la incidencia de las reacciones adversas varía en función del paciente, de la población donde se asienten, el tipo de medicamento, el tipo de efecto indeseado, el nivel de atención de salud (primario, secundario o terciario) dónde se producen, existencia o no de sistemas de farmacovigilancia, entrenamiento y preparación del personal sanitario en este campo y otros. Por tal motivo, las cifras varían según la fuente de donde procedan, así se maneja a menudo que un 10-20 % de los pacientes ingresados en hospitales sufren algún tipo de efecto indeseado, que hasta el 0,9 % de las muertes en el ámbito hospitalario son debidas a una reacción adversa, que entre el 3 y 6 % de los ingresos son debidos a efectos no deseados.

En atención primaria de salud, donde es más difícil cuantificar la incidencia, se refiere que un 41 % de los pacientes atendidos a este nivel de salud presentan algún tipo de reacción adversa. Actualmente la magnitud del problema tiene un importante impacto en los sistemas sanitarios de todo el mundo, por el costo económico; se estima que en Estados Unidos los costos hospitalarios por reacción adversa están entre 1,56 a

4 billones de dólares anuales, y por las consecuencias médicas, pues estudios de finales de la década de los noventas en este mismo país, han establecido que las reacciones adversas ocupan el tercer lugar, dentro las principales causas de muerte de su población. Por esta razón, los sistemas sanitarios y los organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), han identificado la necesidad de una vigilancia estrecha y permanente de los efectos indeseados de los medicamentos en sus poblaciones, mediante un sistema de pesquizaje que se conoce como *farmacovigilancia*, a lo que se dedicará un apartado en este capítulo.

Definiciones básicas de reacciones adversas

Existe una amplia literatura internacional sobre conceptos esenciales sobre reacciones adversas; algunas fuentes de información sobre el tema pueden mostrar conceptos contradictorios. A continuación, serán presentadas algunas de las definiciones más ampliamente aceptadas y utilizadas por la OMS, en su programa internacional de farmacovigilancia.

Reacción adversa. Es una respuesta a un medicamento, nociva y no intencionada, que se produce con la administración de la dosis habitualmente usada en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función fisiológica. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo. De tal forma que una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral, pero no es una reacción adversa.

Otros aspectos que merecen ser destacados en el concepto son, que no se incluye la sobredosis absoluta y las intoxicaciones. También, refiere la existencia de una asociación causal entre el fármaco y el efecto indeseado.

Acontecimiento o experiencia adversa. Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.

Se debe resaltar en este concepto, que es una reacción perjudicial que está presente durante el tratamiento con un medicamento, pero que no necesariamente tiene una relación causal con este o

no se ha establecido la misma aún. Por ejemplo, cuando se notifica una sospecha de reacción adversa de hipersensibilidad a la penicilina, no se ha establecido con certeza que este medicamento es la causa de dicha reacción, no se han analizado todos los factores causales involucrados en esa reacción, se habla entonces de acontecimiento adverso. Cuando se evalúa la asociación causal entre la penicilina y la reacción de hipersensibilidad, por diferentes métodos, y se confirma que existe la misma, se habla de reacción adversa.

Efecto indeseable. Cualquier efecto adverso, no intencionado, de un producto farmacéutico que se produce ante las dosis usadas habitualmente, pero que está relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento y ocurren con una frecuencia predecible. Como se puede apreciar, este concepto, tal y como se describe aquí, tiene un alcance más estrecho que el de reacción adversa, pues solo incluye los efectos perjudiciales explicables por las propiedades farmacológicas.

Los términos de reacción adversa y efecto indeseable, aunque presentan diferencias conceptuales, se emplean de forma equivalente.

Reacción adversa no esperada. Reacción indeseada, cuya naturaleza o severidad no coincide con lo que se reporta en el prospecto, etiqueta o previo al registro para su autorización en el mercado, o no son efectos esperados por las características farmacológicas del medicamento. El elemento predominante en este caso es que el fenómeno es desconocido. Ejemplo: infarto del miocardio por antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, como el rofecoxib.

Señal. Información reportada sobre una posible relación causal entre un fármaco y una reacción adversa, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente. Generalmente se necesita más de un reporte de reacción adversa para establecer una señal, ello puede variar en dependencia de la gravedad del evento indeseado y de la calidad de la información disponible. La primera notificación de hepatotoxicidad severa por troglitazona constituyó una señal; posteriormente esto alertó a muchos profesionales y sistemas sanitarios internacionalmente, que detectaron esta reacción adversa en muchos pacientes, lo que motivó el retiro del mercado farmacéutico del hipoglicemiante troglitazona.

Índice terapéutico o margen de seguridad. Es la relación que existe entre la dosis tóxica y la terapéutica de un fármaco, el cual varía en función del efecto tóxico que se considere y de los múltiples efectos indeseables que puede tener un medicamento. Mientras mayor sea este índice, menor riesgo de producir efectos indeseables al aumentar la dosis en función de la intensidad del efecto terapéutico, según las necesidades del paciente y viceversa. En farmacología básica, este índice terapéutico se mide mediante la relación dosis tóxica media (DT_{50}) y dosis efectiva media (DE_{50}).

Factores que favorecen la aparición de reacciones adversas

La producción de reacciones adversas asociadas a fármacos es el resultado de la compleja interacción entre el medicamento, el paciente, la enfermedad y un número de factores extrínsecos, algunos de ellos desconocidos, que pueden alterar la respuesta al fármaco. La importancia de estos factores, radica que al conocer las características farmacológicas (farmacodinamia y farmacocinética) de un producto farmacéutico y las características del paciente, permiten valorar la susceptibilidad a una reacción adversa y tener la posibilidad de evitarlas o al menos, mitigar sus consecuencias.

Los factores que predisponen a las reacciones adversas los podemos agrupar en: factores dependientes del medicamento y factores dependientes del paciente (tabla 5.1).

Tabla 5.1. Factores que favorecen la aparición de reacciones adversas.

Grupo de factores	Tipo de factor
Dependientes del medicamento	• Dosis • Forma farmacéutica • Vía de administración • Interacciones medicamentosas • Características fisicoquímicas y farmacocinéticas
Dependientes del paciente	• Edad • Sexo • Estado nutricional • Embarazo • Polifarmacia • Enfermedades asociadas • Factores genéticos • Factores étnicos

Factores dependientes del medicamento

Dosis administrada. Las reacciones adversas pueden ser el resultado de la cantidad del fármaco administrado, aún estando dentro del rango terapéutico habitual, así para los medicamentos con estrecho índice terapéutico, pequeños incrementos de dosis pueden precipitar efectos indeseables. Como sucede para los digitálicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antiarrítmicos, antineoplásicos, broncodilatadores y otros grupos farmacológicos con estrecho margen de seguridad. También, la administración de dosis habituales puede desencadenar reacciones adversas en algunos pacientes por diferencias farmacocinéticas, como menor capacidad metabólica o de excreción del fármaco. La sustitución de una formulación estándar por una de liberación extendida, puede conducir a suministrar dosis elevadas e inseguras, que conducen a efectos perjudiciales. Por último, la administración de las primeras dosis de un medicamento nuevo, de reciente introducción en el mercado, puede provocar eventos no deseados, pues los datos que sustentan las dosis terapéuticas están evaluados en una pequeña cantidad de pacientes seleccionados; esto hace que cuando se ponen en contacto con pacientes de la población en general, que tienen otras características, producen respuestas exageradas y dañinas, como sucedió con diuréticos tiazídicos, en la hipertensión arterial, captopril y estrógenos en los contraceptivos hormonales orales, por solo citar algunos ejemplos.

Forma farmacéutica y vía de administración. La irritación local del tracto gastrointestinal puede ocurrir con casi todas las formas farmacéuticas orales. Las formulaciones de liberación sostenida, las cápsulas, las formulaciones de rápida disolución y la ingestión de formas sólidas antes de acostarse con pobre ingestión de líquidos, han sido identificados como factores de riesgo para producir daño esofágico. Reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir por presencia de contaminantes o determinados excipientes en la forma farmacéutica. También han sido demostrados efectos indeseables fatales por el uso de preservantes, este es el caso del benzil alcohol, un preservativo bacteriostático que provocó acidosis metabólica en lactantes.

Irritación local puede aparecer por administración de un medicamento por vía intramuscular, especialmente cuando el pH de la formulación difiere del pH del tejido u ocurre precipitación de un fármaco poco soluble. Irritación de la piel puede ser vista con sistemas

de liberación transdérmica como los parches, debido a su contenido en alcohol, surfactantes no iónicos y material adhesivo.

Interacciones medicamentosas. Se ha estimado que alrededor del 7 % de las reacciones adversas son consecuencia de una interacción medicamentosa. Las principales causas de la interacción medicamentosa adversa son las alteraciones del metabolismo y la excreción de los medicamentos involucrados, así como alteraciones farmacodinámicas que resultan del sinergismo o de los efectos aditivos de los fármacos. Este aspecto se desarrolla con mayor detalle en el presente capítulo.

Factores dependientes del paciente

Características fisiológicas. La edad, el sexo, el estado nutricional y el embarazo, pueden influir en la aparición de los efectos indeseables.

Los niños y los ancianos son más susceptibles de sufrir reacciones adversas. En la edad geriátrica, diferentes factores contribuyen a ser una subpoblación fértil para padecer de efectos indeseables, tales como alteraciones farmacocinéticas, principalmente disminución de la capacidad excretora renal; alteraciones farmacodinámicas, expresadas por una mayor sensibilidad de los tejidos a los efectos de los fármacos (por ejemplo acción depresora central incrementada de antipsicóticos, L-dopa, ADT, benzodiazepinas, otros) y disminución de los mecanismos homeostáticos (mayor frecuencia e intensidad de hipotensión postural que conduce a caídas y fracturas, por antihipertensivos, fenotiacinas, benzodiazepinas, otros, debido a pérdida del reflejo baroreceptor carotídeo que controla la presión arterial). También contribuyen a una mayor incidencia de efectos indeseables en el anciano la polifarmacia y las enfermedades coexistentes, que hacen que tenga un riesgo incrementado a las reacciones adversas.

En la edad pediátrica, dos factores determinan la mayor probabilidad de sufrir efectos indeseados; uno de ellos son las alteraciones farmacocinéticas, expresadas en afectación de la distribución de los medicamentos liposolubles, hipoalbuminemia, disminución de la capacidad metabolizadora hepática y excretora renal, que hace que se prolongue el tiempo de vida media (diazepam, digoxina, ácido nalidíxico, salicilatos, paracetamol, fenitoína, tolbutamida) y el riesgo de reacción adversa, los que son muy prominentes en recién nacidos y prematuros. Mientras más pequeño sea el niño o más inmaduro, mayor riesgo de efectos

indeseados, atribuidos a los cambios farmacocinéticos. El otro factor está relacionado con las dosis empleadas en pediatría, pues los datos sobre eficacia y seguridad son limitados en niños, ya que generalmente se excluyen de los ensayos clínicos, aunque esta situación está cambiando actualmente, aún la información disponible es insuficiente. Según datos de agencias reguladoras de medicamentos a nivel internacional, solo el 25 % de los fármacos empleados en niños han sido aprobados con ese fin, lo que significa que la mayoría de los medicamentos administrados a esta subpoblación no están bien estudiados, lo que conlleva un riesgo al emplearlos. Además, las formas farmacéuticas que se usan para niños son las de los adultos, lo que conduce a una reformulación mediante disoluciones o fraccionamientos no controlados debidamente, que alteran su estabilidad y compatibilidad que pueden precipitar reacciones adversas.

Una mayor incidencia de reacciones adversas ha sido demostrado en mujeres, ello se ha explicado porque el sexo femenino acude más a recibir asistencia médica y se le prescriben más medicamentos que a los hombres y sufren efectos indeseables por recibir fármacos por motivos obstétricos y ginecológicos, tal es el caso del tromboembolismo venoso por contraceptivos hormonales. No obstante, hasta el momento no existen datos confiables que demuestren que el sexo sea un factor de riesgo mayor para las reacciones adversas. Sin embargo, algunos hechos llaman la atención, como la hemólisis por déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, que es más frecuente en hombres, y la tos inducida por IECA, es mayor en mujeres; a estos hechos no se le ha encontrado una explicación convincente.

El embarazo puede alterar la respuesta a los fármacos por diferentes cambios, como son el aumento del volumen plasmático, que hace que disminuya la eficacia terapéutica y la necesidad de incrementar la dosis para mantener el efecto, pero con el peligro de la aparición de efectos indeseables y dosis dependientes; mientras que en el tercer trimestre disminuye el metabolismo hepático, a expensas de las reacciones sulfatación y oxidación, que incrementa el riesgo de reacciones adversas, de los medicamentos que se metabolizan en este órgano.

Factores nutricionales se han relacionado con la aparición de reacciones adversas:

- Interacción nutriente medicamento, que puede afectar la absorción, excreción y la actividad de los fármacos, como por ejemplo: teofilina, aumenta su

actividad tóxica con cafeína y fármacos del tipo de clorpropamida, tolbutamida, metronidazol y otros, que al administrarlos con alcohol se produce una severa reacción indeseable conocida como reacción tipo disulfiram (nauseas, visión borrosa, dolor precordial, mareos y decaimiento marcado).

- La malnutrición induce alteraciones farmacocinéticas del tipo afectación en la capacidad de eliminación hepática y renal, cambios en la absorción gastrointestinal y en el corazón que alteran el flujo sanguíneo, cambios hormonales que afectan actividad de enzimas y unión a proteínas; cambios en los tejidos, plasma, proteínas y la composición del organismo, que inducen disminución de la eliminación del fármaco cuerpo, también se afecta la recaptación histórica del medicamento y su afinidad por el receptor. Todo ello hace que los factores nutricionales determinen un mayor riesgo de efectos indeseados.

Uso de múltiples medicamentos. Mientras más medicamentos son usados, mayor es el riesgo de reacción adversa. El uso de múltiples medicamentos se ha asociado como un determinante causal fuerte con los efectos indeseables en diferentes estudios epidemiológicos. En un estudio realizado en Gran Bretaña, cuando se usaron entre 1-5 medicamentos, la tasa de incidencia de reacciones adversas fue de 3,3 %, mientras que cuando se usaron 6 ó más fármacos, la tasa de incidencia fue de 19,8 %. Una conducta razonable para cualquier profesional sanitario, con el propósito de evitar efectos indeseables, es reducir la polifarmacia.

Enfermedades concurrentes. La presencia de enfermedades, ya sean crónicas o agudas, pueden inducir cambios en la farmacocinética y la sensibilidad de los tejidos, alterar la respuesta de los medicamentos e inducir la aparición de reacciones adversas. Cuando estas enfermedades afectan los órganos encargados de la eliminación de fármacos, se incrementa marcadamente el riesgo de efecto perjudicial, sobre todo de los efectos indeseados predecibles. Los pacientes con daño hepático tienen una sensibilidad incrementada a la toxicidad de ciertos fármacos, tal es el caso que cuando el aclaramiento hepático está disminuido, precipita los efectos no deseados sobre el SNC de teofilina, fenitoína y lidocaína o se potencian los efectos en los tejidos, como por ejemplo, aumenta el riesgo de sangramiento por anticoagulantes, depresión respiratoria y encefalopatía hepática por morfina, coma hepático por diuréticos perdedores de potasio o

hipoglicemia por sulfonilureas. También, el daño renal incrementa la incidencia de reacciones adversas de los medicamentos, particularmente de los que se eliminan por vía renal, debido a disminución del aclaramiento renal, unión a proteínas plasmáticas, así como un aumento de la sensibilidad a los tejidos y a sus efectos por diferentes mecanismos. Por alteración de la excreción renal, aumenta el riesgo de eventos adversos de digoxina, aminoglucósidos, vancomicina, clorpropamida, cimetidina, litium, tetraciclina, insulina, ácido nalidíxico, atenolol, espironolactona, metoclopramida, difenhidramina, alopurinol, glibenclamida, tolbutamida. Para evitarlos se necesita ajustar la dosis en función de la gravedad de afectación renal, medido a través del filtrado glomerular por el aclaramiento renal de creatinina. Otras enfermedades pueden influir en el riesgo de aparición de eventos adversos por fármacos, debido a un incremento del efecto farmacológico en presencia de variables fisiopatológicas (tabla 5.2).

Tabla 5.2. Enfermedades que determinan reacciones adversas.

Enfermedad	Medicamento	Reacción adversa
Úlcera péptica	Ácido acetilsalicílico	Riesgo de hemorragia y perforación
Cirrosis hepática	AINE, corticoides	Severa toxicidad en SNC
Síndrome nefrótico	Lidocaína	Aumenta incidencia de efectos indeseables
Insuficiencia cardíaca	Prednisolona	Precipitan o agravan insuficiencia cardíaca
Infarto miocardio	Betabloqueadores, AINE, ADT, teofilina	Arritmias
Hipertensión arterial	Digoxina	Incrementa presión arterial
Hemofilia	Contraceptivos orales	Riesgo de hemorragia
Miastenia grave	Ácido acetilsalicílico	Mayor debilidad muscular
Epilepsia	Aminoglucósidos, quinidina, polimixina	Disminuyen umbral convulsivo
Asma	Fenotiacinas, ADT	Broncoespasmo agudo
Diabetes mellitus	Ácido nalidíxico	Hiper glucemia
Glaucoma de ángulo estrecho	Betabloqueadores	Ataque de glaucoma
	Diuréticos tiacídicos, furosemida, corticoides, Contraceptivos orales	
	Anticolinérgicos	

Modificado de Therese I. Poirier y Robert L. Maher. Adverse Drug Reactions. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, ed Marcel Deckker, 2002.

Abreviaturas: AINE: antiinflamatorios no esteroideos, ADT: antidepresivos tricíclicos; SNC: sistema nervioso central.

Factores genéticos y étnicos. Los factores genéticos determinan respuestas anormales de los medicamentos e incrementan el riesgo de reacciones adversas, porque inducen alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Existen diferencias genéticamente determinadas en la velocidad del metabolismo hepático para las reacciones de biotransformación de hidrólisis, acetilación y oxidación de algunos fármacos entre individuos y grupos étnicos, que producen reacciones adversas no predecibles. Por ejemplo, existe polimorfismo del metabolismo hepático de la isoniazida, donde se distinguen dos fenotipos, los acetiladores lentos que tienen incrementado el riesgo de neuropatía periférica y síndrome de lupus eritematoso, mientras que el fenotipo de acetiladores rápidos, tiene el riesgo incrementado para la hepatitis, debido a un metabolito hepatotóxico. En consecuencia, se hace razonable determinar el genotipo o fenotipo metabólico de pacientes que tienen efectos adversos relacionados con la dosis de medicamentos que presentan polimorfismo genético, para evitar que otros medicamentos que se eliminan por igual vía produzcan efectos indeseables; sin embargo, la utilidad clínica de esto aún no se ha demostrado. Factores étnicos, que incluyen no solo los factores genéticos, sino también las diferencias culturales, patrón de morbilidad y mortalidad diferente, en dependencia del grupo social (obreros, campesinos, burguesía, intelectuales) o el tipo de sociedad (países desarrollados, países en vías de desarrollo) y práctica médica diferente, determinan la intensidad y tipo de reacciones adversas. De hecho, los genetistas han demostrado que las diferencias en el patrón de efectos indeseables detectados entre los principales grupos raciales y naciones, son debidas solamente a un 10 % y un 6 % respectivamente, por variaciones genéticas.

Tipos de reacciones adversas

Las reacciones adversas se pueden agrupar atendiendo a varios ejes de clasificación, según su mecanismo de producción, severidad, en función de la dosis, asociación de causalidad, por su aplicación clínica y epidemiológica y otras (tabla 5.3), lo que permite que un mismo efecto indeseado pueda ser clasificado de diferentes formas.

Tabla 5.3. Tipos de reacciones adversas según principales ejes de clasificación.

Mecanismo de producción	Eje de clasificación		
	Clínico-epidemiológico	Severidad	Asociación causal
• Sobredosis relativa	• Tipo A	• Mortal	• Definitiva
• Efecto colateral	• Tipo B	• Severa o grave	• Probable
• Hipersensibilidad	• Tipo C	• Moderada	• Posible
• Idiosincrasia	• Tipo D	• Ligera	• Improbable
• Tolerancia			• Condicional
• Otras			• Inclasificable

Reacciones adversas según mecanismo de producción

Permite una mejor comprensión de los diferentes procesos que originan una reacción adversa.

Sobredosis relativa. Efecto adverso debido a la elevación de las concentraciones plasmáticas por encima de las normales a pesar que se administran las dosis habituales del medicamento, lo que es consecuencia de alteraciones farmacocinéticas. Ejemplo: hipoglicemia por tolbutamida o sordera por aminoglucósidos en pacientes con daño renal.

Efecto colateral. Efecto no deseado que forma parte de la propia acción farmacológica del fármaco y que generalmente esta asociado al mismo mecanismo de acción por el cual se produce el efecto terapéutico, generalmente aparece cuando se administra el medicamento. Ejemplo: sequedad de la boca o constipación por anticolinérgicos, broncoespasmo por beta bloqueadores, taquicardia por adrenalina.

Efecto secundario. Efecto que surge como consecuencia de la acción farmacológica principal, pero no es inherente a ella, es decir no es debido a la acción farmacológica principal sino que es el resultado de la misma (efecto buscado). Ejemplo: diarrea por suprainfección o disbacteriosis, debido al uso de cualquier antimicrobiano de amplio espectro, así la acción farmacológica del cloranfenicol es inhibir la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosomal 50S, lo que produce un acción bacteriostática o bactericida, en dependencia sobre el tipo de germen que actúe; pero esta acción la

produce, tanto en las bacterias que causan la enfermedad, como sería la salmonella tify en caso de fiebre tifoidea, como en las bacterias que forman parte de la flora intestinal, lo que provoca un medio más favorable para la proliferación de aquellos gérmenes (suprainfección o disbacteriosis), que no son sensibles a la acción del antimicrobiano y causan la diarrea, efecto no deseado, consecuencia de su acción principal.

Otro ejemplo sería el caso de las caídas y fracturas, inducidas por las benzodiazepinas cuando se emplean como ansiolíticos, efecto que se consigue al potenciar los efectos inhibitorios centrales del neurotransmisor GABA (acción farmacológica principal), causando depresión del SNC; como consecuencia, se deprimen habilidades motoras y vías simpáticas que controlan la presión arterial, como son los baroreceptores carotídeos, esto induce hipotensión postural y ataxia que conlleva a las caídas y fracturas (efecto secundario). La candidiasis orofaríngea, genital, cutánea o generalizada, después del uso de corticoides inhalados o sistémicos, ilustra claramente esta reacción. En la práctica clínica es difícil distinguir entre el efecto colateral y el secundario, en ocasiones la distinción tiene un valor puramente académico.

Hipersensibilidad alérgica. Reacción de naturaleza inmunológica, en dónde el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se requiere de al menos un contacto sensibilizante previo con el fármaco o con otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. Presentan las características generales siguientes:

- No guardan relación con los efectos farmacológicos habituales.
- Existe un período de latencia entre la primera exposición y la aparición de la reacción alérgica.
- El efecto no guarda relación con la intensidad, o sea que dosis pequeñas pueden desencadenar efectos graves.
- La reacción desaparece al retirar el fármaco.
- Presenta la sintomatología propia de una reacción inmunológica como fiebre, erupciones cutáneas de diferentes clases (Fig. 5.1), alteraciones sanguíneas, angioedema, shock anafiláctico, enfermedad del tejido conjuntivo como síndrome lúpico y enfermedad del suero.

Varios factores influyen en la ocurrencia de las reacciones de hipersensibilidad como son:

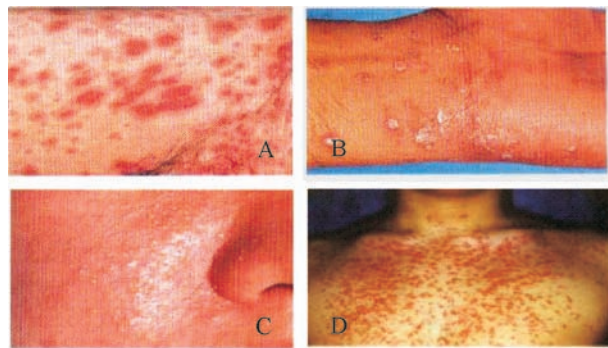


Fig. 5.1. Erupciones cutáneas de diferentes tipos. A. síndrome de Stevens-Johnson, una reacción cutánea generalizada severa, que se asocia con daño de las membranas mucosas oral, genital y conjuntiva. Los medicamentos que lo causan con relativa frecuencia son alopurinol, cotrimoxazol, fenitoína y carbamazepina; B. erupción liquenoide, que puede ser inducida por captopril, tetraciclina, sales de oro e inhibidores de la bomba de protones; C. erupción soriiforme, que puede ser causada por anticonvulsivantes, beta bloqueadores adrenérgicos y bloqueadores de los canales del calcio y D. erupción acneiforme, por corticoterapia sistémica. Tomado de: Dr Leow Yung Hian*, Dr Chua Sze Hon Morphological Patterns of Adverse Drug Eruption **. Bulletin for medical practitioners 2004, Vol. 15,(4). URL: www.nsc.gov.sg/cgi-bin/WB_ContentGen.pl?id=49

- Duración y número de cursos de tratamientos previos: mientras mayor sean estos dos factores, mayor probabilidad de la reacción alérgica.
- Vía de administración: se pueden presentar reacciones alérgicas por cualquier vía, incluyendo la tópica, pero la parenteral induce más frecuentemente anafilaxia que la oral.
- Atopia: la anafilaxia presenta la misma incidencia entre individuos atópicos y población en general, aunque la anafilaxia es más frecuentemente por vía oral, inhalatoria y otras vías de administración en individuos con antecedentes personales de alergia.
- Historia previa de reacción adversa alérgica: los que han sufrido una reacción de hipersensibilidad tienen mayor posibilidad de padecerla nuevamente.
- Edad: son menos probables en niños, quizás por tener menor exposición a antígenos.
- Enfermedades asociadas: parece que la presencia de algunas enfermedades induce la aparición de reacciones de hipersensibilidad, tal es el caso que los pacientes con mononucleosis infecciosa o leucemia linfocítica tienen mayor probabilidad de sufrir erupción maculopapular por ampicilina o los pacientes con SIDA son más proclives a presentar reacciones alérgicas por cotrimoxazol.

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en cuatro tipos, según los criterios de Gell y Coombs.

Tipo I, reacción anafiláctica o hipersensibilidad inmediata: después de una exposición inmunogénica, el fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados sobre la superficie de basófilos o mastocitos, lo que provoca su degranulación y liberación masiva de mediadores endógenos como histamina, serotonina (5-HT), cininas, prostaglandinas, leucotrienos y otros. Se manifiestan clínicamente por urticaria (Fig. 5.2), rinitis, broncoespasmo, angioedema (Fig. 5.3), y más severamente por shock anafiláctico. Numerosos medicamentos las pueden producir, entre los que se pueden citar las penicilinas, cefalosporinas, anestésicos locales, sulfonamidas y otros.

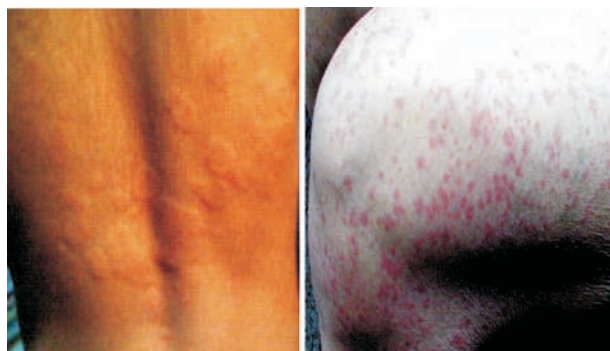


Fig. 5.2. Urticaria, manifestación típica de la reacción de hipersensibilidad tipo I. Tomado de: www.theallergysite.co.uk/atopicdermatitis.html y www.allergycapital.com.au/Pages/drug%20allerg.

Los contrastes radiológicos y algunos medicamentos como los que causan broncoconstricción, producen reacciones clínicamente idénticas a las alérgicas, sin existir un mecanismo inmunológico, las que se denominan reacciones anafilactoides y son debidas a la capacidad del fármaco de inducir la liberación de mediadores endógenos.

Tipo II o citotóxica: resulta cuando los anticuerpos circulantes, IgG o IgM, reaccionan con el antígeno, un hapteno farmacológico (molécula pequeña que al unirse a proteínas adquiere carácter antigénico), que se encuentra unida a la membrana de algunas células, generalmente hematíes, plaquetas y leucocitos; a ellos se une el complemento activado y se produce la lisis celular, con la consiguiente hemólisis, trombocitopenia (Fig. 5.4) o agranulocitosis. Numerosos medicamentos pueden causarla, como penicilinas, quinidina, dipirona, rifampicina, meprobamato, clorotiazida, barbitúricos, cloranfenicol, fenotiacinas, sulfonamidas, tolbutamida, anticonvulsivantes y otros.

Tipo III, reacción por complejo antígeno-anticuerpo o enfermedad por complejo inmune: el anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación, formando una matriz insoluble que se adhiere a la superficie de las paredes vasculares, que al activarse el complemento se produce lesión del endotelio vascular y conduce a lo que se conoce como enfermedad del suero con fiebre, urticaria, artritis, mialgia, adenopatías, erupción maculo papular (Fig. 5.5), glomerulonefritis y neuritis. El síndrome clínico depende de la localización del complejo. Producen este tipo de reacción las sulfonamidas, fenitoína, contrastes yodados, cloranfenicol, tiazidas, salicilatos, digitálicos, hidralazina, penicilinas y otros compuestos que contengan grupos sulfihidrilos.

Tipo IV, reacción de tipo celular o hipersensibilidad tardía o diferida: el hapteno farmacológico depositado sobre una célula diana, es reconocido por un linfocito T sensibilizado y causa toxicidad directa y/o activación de macrófagos, desencadenando una reacción inflamatoria tisular, como las dermatitis de contacto o dermatitis atópica (Fig. 5.6) por cloranfenicol, sulfonamidas, anestésicos locales, neomicina, otros.

Fig. 5.3. Angioedema por medicamentos de base alérgica, caracterizado por inflamación no pruriginosa de la cara, los labios, la lengua y la garganta. La inflamación del intestino, acompañado de dolor abdominal, puede ser un síntoma común, que conduce a cirugía innecesaria. Diferentes fármacos lo pueden producir, como los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.



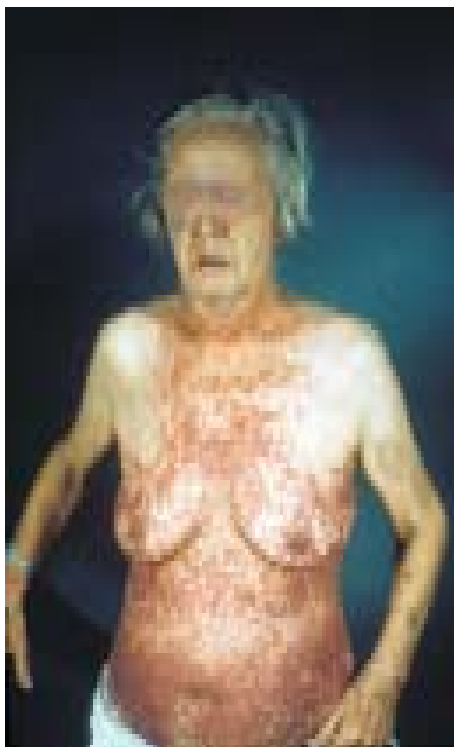


Fig. 5.4. Trombocitopenia por medicamentos.



Fig. 5.5. Erupción maculopapular, tiende a ser extensiva y puede abarcar el tronco, las extremidades y posiblemente la cara. El rash aparece de 7 a 14 días después de la ingestión del fármaco. Puede ser producido por un amplio número de medicamentos, como los antimicrobianos, alopurinol y antimaláricos. Tomado de: http://www.crf-pi.org.br/medicamentos_problemas.htm.

Los problemas de alergia a los medicamentos son complejos, los 4 mecanismos anteriores no son mutuamente excluyentes, por ello, en una reacción de hipersensibilidad puede participar más de un mecanismo, además no todas las reacciones se pueden clasificar dentro de los 4 grupos anteriores, como son las reacciones autoinmunes, tal como es el síndrome de lupus

eritematoso inducido por fármacos (Fig. 5.7), que puede ser debido a que este se une directamente a proteínas nucleares, particularmente histona, que activa complejos de histocompatibilidad mayores u otros mecanismo más complejos.



Fig. 5.6. Dermatitis atópica o de contacto. Tomado de: http://www.crf-pi.org.br/medicamentos_problemas.htm.



Fig. 5.7. Lupus eritematoso por isoniacida.

Idiosincrasia. Respuestas anormales a los medicamentos, determinadas por variabilidad genética, expresadas generalmente por alteración en la dotación enzimática, las que proceden de los extremos de la curva de distribución normal de la respuesta al medicamento en la población o por variación polimodal en la frecuencia de distribución de la misma inducida genéticamente. Los efectos indeseados de este tipo se ponen de manifiesto al primer contacto del medicamento con el paciente.

Todos los individuos de la población tienen características genéticas únicas que determinan la variación interindividual en la respuesta a los fármacos y explica por qué al administrar determinados medicamentos a las dosis habituales, no se obtiene el efecto terapéutico deseado en unos pacientes y en otros, se producen reacciones adversas. La variación en la respuesta a

un medicamento en la población general puede expresarse por una distribución unimodal de dicha respuesta o una distribución polimodal; donde la primera expresa múltiples influencias genéticas que determinan una variación más o menos uniforme (unimodal), mientras que la distribución polimodal se expresa por variaciones no uniformes, observándose curvas de respuestas bimodales o incluso trimodales, lo que está determinado por un polimorfismo del genotipo (constitución genética), que se expresa en diferentes fenotipos (manifestación del genotipo). La disciplina que estudia las variaciones en la respuesta a los fármacos con un carácter hereditario, se denomina *farmacogenética*.

Las reacciones adversas de idiosincrasia son debidas a alteraciones del perfil farmacocinético y alteraciones farmacodinámicas (tabla 5.4).

Tabla 5.4. Ejemplos de fármacos que inducen reacciones adversas por idiosincrasia de origen farmacodinámico y farmacocinético.

Origen farmacodinámico		
Alteración genética	Fármacos	Reacción adversa
Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Ácido acetilsalicílico, cloranfenicol, cloroquina, dapsona, nitrofurantoína, hidrocloroquina, ácido nalidíxico, primaquina, probenecid, quinidina, sulfonamidas	Anemia hemolítica
Deficiencia metahemoglobina reductasa	Paracetamol, anestésicos, primaquina, dapsona, nitritos, sulfonamidas, cloroquina	Metahemoglobinemia
Regulación anormal del calcio	Anestésicos generales (halotano), relajantes musculares (succinilcolina)	Hiperpirexia maligna
Glaucoma de ángulo estrecho	Atropina	Incremento de presión intraocular
Origen farmacocinético		
Déficit de pseudocolinesterasa	Succinilcolina	Apnea por prolongar bloqueo neuromuscular
Acetiladores lentos	Isoniacida	Neuropatía periférica, síndrome parecido a LE, más sensible a toxicidad por fenitoína.
	Hidralazina, procainamida	Síndrome parecido al LE
	Sulfasalazina Dapsona	Mayores efectos indeseables Efectos hematológicos
Acetiladores rápidos	Isoniacida	Mayor riesgo de hepatitis
Deficiencia de epóxido hidrolasa	Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital	Síndrome de hipersensibilidad que amenaza la vida

Modificado de Therese I Poirier y Robert I Maher. Adverse Drug Reactions. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, ed Marcel Deckker, 2002.

Abreviaturas: LE: Lupus eritematoso

Idiosincrasia por alteración farmacocinética: las modificaciones de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos tienen una gran repercusión en su respuesta terapéutica. Los factores genéticos que determinan estos procesos parecen no tener importancia en la absorción, distribución y excreción, pero sí tienen una gran repercusión en el metabolismo. Diferencias en este, genéticamente determinadas, tienen gran impacto en la respuesta de los medicamentos que inicialmente se metabolizan por acetilación, hidrólisis y oxidación.

Un ejemplo de reacción adversa por diferencias individuales en el proceso de hidrólisis es la apnea por succinilcolina. Este medicamento es un relajante muscular de unos pocos minutos de duración, al ser hidrolizado rápidamente por la butirilcolinesterasa, de la cual existen diferentes formas genéticamente determinadas (polimorfismo genético); una de esas formas presenta una baja afinidad por la succinilcolina que provoca que sus efectos se prolonguen de 30 min a 3 h (fenotipo), precipitando la apnea, que amenaza la vida del paciente. Se estima que los homocigotos del alelo que expresa este tipo de enzima es de 1 cada 2500 pacientes estudiados. La frecuencia de este genotipo varía según el grupo étnico, su expresión es alta en los israelitas y baja en los asiáticos y africanos.

El metabolismo por acetilación varía ampliamente entre individuos de una población y se debe fundamentalmente, a diferencias en la actividad de la enzima N-acetiltransferasa, que se expresa con una distribución bimodal y trimodal en la población, denominándose como acetiladores lentos y acetiladores rápidos; los lentos son homocigotos para un gen autosómico recesivo y los rápidos son homo o heterocigóticos para un gen dominante. La isoniácida fue uno de los primeros medicamentos en demostrar la existencia de esta distribución bimodal en su acetilación, lo que significa diferencias farmacocinéticas, así los acetiladores lentos tienen un tiempo de vida media de 140 a 200 min y se excreta un 30 % sin metabolizar, mientras que los acetiladores rápidos tienen 45 a 80 min y se excreta un 3 % activo. La acetilación bimodal de la isoniácida hace que los acetiladores lentos y rápidos presenten diferentes incidencias en los tipos de efectos indeseados. Grandes estudios se han realizado caracterizando el genotipo de acetilación y se han demostrado amplias diferencias según el grupo étnico, los acetiladores rápidos predominan en esquimales, asiáticos y población de la Polinesia, es más baja entre israelitas del mediterráneo y egipcios.

Otros medicamentos que tienen una distribución bimodal de su metabolismo por acetilación son dapsona, hidralazina, procainamida, sulfasalazina y fenelzina, que determina que los acetiladores lentos de estos medicamentos tengan mayor riesgo para determinadas reacciones adversas. También se ha demostrado polimorfismo en el proceso oxidativo hepático. Los antihipertensivos debrisoquina y esparteína, son los dos principales ejemplos de distribución bimodal de la oxidación, así se han identificado los fenotipos oxidadores intensos y los oxidadores pobres para el metabolismo de ambos fármacos. La incidencia de oxidadores pobres está entre el 5 y 10 % de la población caucásica, pero hay diferencias marcadas entre distintas poblaciones.

Otros medicamentos que están afectados por este polimorfismo son los betabloqueadores, como el metoprolol, antidepresivos del tipo de la nortriptilina y desipramina, y los antiarrítmicos propafenona, perhexilina y ecanida. Existe polimorfismo en otras vías oxidativas diferentes al de debrisoquina/esparteína.

La identificación del fenotipo de acetilación se realiza administrando sulfadimidina y se mide proporción de concentración libre y acetilada en sangre y orina, mientras que para el tipo oxidativo se emplea el método de la esparteína.

Idiosincrasia por alteración farmacodinámica: pueden ser debidas a una respuesta cuantitativamente diferente, es decir, una exageración o una disminución de la respuesta, o una respuesta nueva de fármaco, cualitativamente diferente, ambos tipos de reacciones adversas están determinadas genéticamente. Son ejemplos de este tipo de idiosincrasia los efectos incrementados de la atropina en pacientes con síndrome de Down y la disminución del gasto cardiaco, producida por los digitálicos, en pacientes con estenosis subaórtica.

Ejemplos de respuestas cualitativamente diferentes son la anemia hemolítica inducida por medicamentos (primaquina, sulfonas como dapsona, nitrofurantoína, quinina, otros), debida a déficit en la actividad de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6FD), una deficiencia autosómica ligada al sexo. Existen 80 formas diferentes de la enzima, que producen una gran variedad en la severidad y duración de la anemia hemolítica. Se debe sospechar la anemia hemolítica por déficit de G6FD, ante todo paciente con escalofríos, fiebre, dolor de espalda y orinas oscuras por hemoglobina libre, después de la administración de fármacos oxidantes. Hay muchas pruebas para identificar la deficiencia de la enzima, pero la más utilizada por

su especificidad y sencillez en su realización es la mancha por fluorescencia de sangre sobre papel de filtro.

La hipertermia maligna por anestésicos generales es otro ejemplo de este tipo, que se presenta por una anomalía en la regulación del calcio en las células de los músculos voluntarios y que se manifiesta en varios miembros de una misma familia que presentan una baja actividad de la enzima creatinina fosfoquinasa, que los lleva a la rabdomiólisis, una complicación grave. Existen otras situaciones que ilustran las reacciones de idiosincrasia de respuesta cualitativamente diferente como la metahemoglobinemia, por nitratos y fármacos oxidantes, la porfiria por barbitúricos, griseofulvina, sulfonamidas, carbamazepina, meprobamato, sulfonilureas, metildopa, contraceptivos orales y otros, así como el incremento de la presión intraocular por corticoides tópicos en diabéticos, prediabéticos, pacientes con glaucoma de ángulo abierto y ciertos miopes.

Tolerancia. Disminución progresiva de la intensidad de los efectos de un fármaco después de la administración repetida, continuada o crónica de la misma dosis y se puede identificar por la necesidad de aumentar la dosis, de forma progresiva, para mantener la intensidad del efecto después de su administración repetida y continuada, por tiempo prolongado. Por tanto, la tolerancia se presenta en principio, tanto para los efectos deseados, como para los indeseados. Numerosos medicamentos la presentan como benzodiazepinas, meprobamato, anticonvulsivantes, L-dopa, hidralazina, morfina y antihipertensivos, entre otros. Cuando la tolerancia se produce rápidamente se denomina taquifilaxia, como es el caso de la efedrina como broncodilatador.

Las reacciones colaterales, sobredosis relativa, efecto secundario, hipersensibilidad, idiosincrasia y tolerancia, se considera que explican los mecanismos fundamentales a través de los cuales las reacciones adversas a los medicamentos se producen. Sin embargo, no abarcan totalmente el amplio espectro de reacciones adversas como los efectos teratogénicos, los efectos por supresión brusca o la dependencia por uso terapéutico y otras, que son de importancia por su impacto clínico y por tal motivo se deben conocer para su identificación, prevención y tratamiento oportuno.

Efecto teratogénico o anomalía congénita. Efecto adverso morfológico, bioquímico o de la conducta, inducido durante la vida fetal y detectado en el momento del parto o más tardíamente. Los factores genéticos, ambientales, químicos, físicos, nutricionales, enfermedades maternas, fármacos y otros, los pueden causar; sin embargo, los medicamentos solo explican el 1 % del total

de efectos teratogénicos observados, la mayoría de los factores etiológicos son desconocidos o multicausales (65 %). Su prevalencia se sitúa entre el 2 a 3 % de todos los nacimientos y puede variar en función de los criterios diagnósticos, método de detección y la población estudiada. Algunas características influyen en la ocurrencia de anomalías congénitas como son:

- Naturaleza del agente, ejemplo: los citostáticos y compuestos radioactivos son inductores del efecto, aunque no se han identificado estructuras químicas específicas que aumenten el riesgo de producirlos.
- Intensidad del estímulo, a mayor dosis y tiempo de uso, más probabilidad de inducirlos.
- Fase del desarrollo fetal en que ocurre la exposición, el primer trimestre es el más vulnerable para que se produzcan y como las diferentes estructuras fetales se desarrollan de forma paralela, puede haber más de un tipo de malformación con cada exposición.
- Susceptibilidad genética, las cromosomopatías y los antecedentes familiares o personales de una anomalía congénita, incrementan el riesgo de aparición.
- Características fisiológicas y patológicas de la madre, por ejemplo la edad y enfermedades infecciosas (rubéola, gripe, malaria, otras) y no infecciosas como la diabetes mellitus y la epilepsia aumentan el riesgo.

Las pautas generales para el uso de medicamentos durante el embarazo son:

- Valorar el riesgo de efecto teratogénico, para ello se han realizado varias clasificaciones de riesgo atendiendo a los datos obtenidos en estudios en animales y en humanos, aunque estos últimos son los que nos indican confiablemente el verdadero riesgo de teratogenicidad de los medicamentos, pero no siempre se disponen. La clasificación más utilizada a nivel internacional es la que propone la agencia reguladora de medicamentos de Norteamérica (Food and Drug Administration, FDA), que clasifica el riesgo en cinco grupos, identificados por las letras A, B, C, D y X (tablas 5.5 y 5.6). La letra A identifica los fármacos considerados como seguros durante la gestación y la X identifica a los fármacos que son teratógenos probados y que no se pueden emplear en el embarazo. Esta clasificación tiene sus limitaciones, pues solo toma en cuenta el efecto teratógeno en sí, pero no toma en cuenta la intensidad del estímulo, la naturaleza del agente, antecedentes personales o familiares de efecto teratogénico y otros que influyen en la aparición de este efecto adverso.

Tabla 5.5. Clasificación de los medicamentos, atendiendo al riesgo de efectos teratogénicos, según la agencia reguladora de los Estados Unidos (Food and Drug Administration), de acuerdo a los datos disponibles en animales y en seres humanos.

Clasificación de riesgo	Estudios en animales	Estudios en mujeres	Recomendación de uso
A	No riesgo	No riesgo	Solo si es necesario
B	No riesgo Sí riesgo	No hay estudios No riesgo	Solo si es necesario
C	Sí riesgo No hay estudios	No hay estudios No hay estudios	Solo si el beneficio es mayor que el riesgo
D	-	Sí riesgo (beneficio>riesgo)	Solo si el beneficio es mayor que el riesgo
X	Sí, alto riesgo	Sí, alto riesgo	NO USAR

Tabla 5.6. Medicamentos según clasificación de riesgo de efecto teratogénico.

Clasificación de riesgo teratogénico				
A	B	C	D	X
Ac	Ampicilina	Amitriptilina	Atenolol	Atorvastatina
Nicotínico	Amoxicilina	Baclofeno	Acido Valproico	Contraceptivos hormonales
(bajas dosis)	Anfotericina B	Bromocriptina	Busulfan	Clomifeno
Levotiroxina	Azitromicina	Budenosida	Captopril ^a	Danazol
Ac. fólico	Cefazolina	Claritromicina	Clortalidona ^e	Etritinato
Vitamina A	Cefaclor	Ciprofloxacina	Clordiazepóxido	Etinilestradiol
(bajas dosis)	Cefotaxima	Dexametasona ^a	Colchicina	Estradiol
Vitamina D	Ceftriaxona	Diltiazem	Diazepam	Estrógenos conjugados
(bajas dosis)	Cefuroxima	Dopamina	Dexametasona ^c	Ergotamina
Vitamina B ₁₂	Clindamicina	Efavirenz	Diclofenaco ^c	Flurazepam
Vitamina B ₆	Clorfeniramina	Enalapril ^c	Doxicilina	Fluvastatina
Vitamina B ₁	Clortalidona	Gentamicina	Enalapril ^a	Isotretinoína
	Diclofenaco ^a	Glibneclamida	Fenobarbital	Mestranol
	Difenhidramina	Heparina	Hidroclorotiazida ^e	Lovastatina
	Dimnehidrinato	Haloperidol	Imipramina	Misoprostol
	Eritromicina	Interferon alfa	Ibuprofeno ^{d, f}	Menadiona ^d
	Hidroclorotiazida	Isonicacida	Indometacina	Medroxiprogesterona
	Ibuprofeno ^b	Ketoconazol	Litio	Metotrexato
	Indometacina ^b	Levodopa	Naproxeno ^d	Mifepristona
	Metformin	Mebendazol	Piroxicam ^d	Norgestrel
	Metildopa	Menadiona ^a	Prednisolona ^c	Noretisterona
	Metoclopramida	Morfina	Propranolol ^a	Ribavirina
	Metronidazol	Nifedipina	Tetraciclina	Sinvastatina
	Naproxeno ^b	Pentoxifilina	Warfarina	Vitamina A
	Nitrofurantoína	Pioglitazona		(altas dosis)
	Paracetamol	Piroxicam ^b		
	Penicilina G	Prednisolona ^a		
	Peni. Procaínica	Propranolol ^c		
	Peni. Benzatúnica	Rifampicina		
	Ranitidina	Salbutamol		
	Terbinafina	Teofilina		

Nota. a: 2do.-3er. trimestre; b: 1er.-2do. trimestre; c: 1er. trimestre; d: 3er. trimestre; e: uso crónico; f: uso por más de 48 h.
Tomado de: Briggs, G.G., Freeman, R.K., Yaffe, S.J. Drug in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk, 6 ed.
Filadelfia: Willims and Wilkins, 2002.

- Considerar la posibilidad de embarazo en toda mujer de edad fértil.
- Prescribir medicamentos solo si es necesario.
- No considerar inocuo a ningún medicamento.
- Elegir los fármacos más conocidos y más seguros, por ello evitar el uso de los nuevos en el mercado farmacéutico.
- Emplear las menores dosis eficaces y por el menor tiempo posible.
- Ante la duda, buscar la información especializada para tomar cualquier decisión.

Efecto rebote. Exacerbación de la sintomatología o agravamiento de la enfermedad del paciente al suprimir bruscamente la administración del medicamento que se emplea para su tratamiento y que está relacionado con las respuestas que ocurren a nivel del receptor durante la terapia. Por ejemplo, síndrome de abstinencia por morfina, hipertensión arterial y accidente cerebrovascular, al suprimir los antihipertensivos tales como clonidina, metildopa y betabloqueadores; dolor anginoso o infarto del miocardio al retirar los betabloqueadores; convulsiones o estado de mal epiléptico al suspender los anticonvulsivantes, gastritis, úlcera o hemorragia digestiva al retirar la administración de antagonistas del receptor histaminérgico-2, cimetidina y ranitidina; aumento de la congestión nasal por los descongestionantes nasales como la nafazolina; depresión mental por retirada de antidepresivos tricíclicos; crisis maniaca o depresiva al retirar el litio; insuficiencia suprarrenal al cesar suministro de corticoides después de periodos de utilización prolongados; exacerbación de síntomas extrapiramidales al suprimir el uso de fármacos antiparkinsonianos, particularmente la amantadina y alteraciones psiquiátricas al suspender los antipsicóticos.

Efecto paradójico. Efecto opuesto o contrario al que habitualmente produce el fármaco y generalmente es igual o parecido al cuadro clínico para el que se emplea. Su aparición tiende a confundir al personal sanitario al inducir a pensar que se trata de dosis insuficientes o que la medicación es inefectiva, lo que puede conducir a agravar el cuadro al intentar aumentar la dosis o emplear otros medicamento que potencien su acción. Las arritmias producidas por los antiarrítmicos y la broncoconstricción producida por broncodilatadores tipo salbutamol y terbutalina, así

como reacciones de hipersensibilidad a la hidrocortisona, son ejemplos de esta reacción adversa.

Resistencia o inmunidad medicamentosa. Pérdida total de la respuesta farmacológica primaria, a pesar que se han alcanzado las concentraciones terapéuticas, puede ser de naturaleza congénita o adquirida. Ejemplos, no control de la glicemia después de iniciar el tratamiento (fracaso primario) con las sulfonilureas y de los citostáticos.

Intolerancia o hipersusceptibilidad. Respuesta cuantitativamente exacerbada que se produce al emplear dosis relativamente pequeñas y que no son de base alérgica, se citan las respuestas al yodo y a los analgésicos.

Reacción de Jarisch-Herxheimer. Respuesta indeseada que se produce por la liberación de grandes cantidades de toxinas de las bacterias muertas, después de utilizar antimicrobianos como sucede con la liberación de endotoxinas treponémicas, después del tratamiento antisifilítico con treponomicidas, e igualmente sucede con el cloranfenicol durante el tratamiento de la fiebre tifoidea.

Adicción. Estado caracterizado por la administración continuada de una sustancia psicoactiva que produce daño físico, psicológico o social y que a pesar del daño, el individuo adicto continúa autoadministrándose la sustancia. Se asocia frecuentemente a dependencia y tolerancia.

La adicción y la dependencia fueron términos empleados de forma sinónima, pero actualmente se recomienda emplear la palabra adicción, pues la dependencia es una de las características que distingue a la adicción. En esta última, el individuo busca los efectos gratificantes de la droga u otra sustancia, el denominado efecto primario o positivo, que perpetúa esta conducta. Posteriormente el objetivo del adicto es continuar utilizando la droga, no solo en busca de los efectos gratificantes, sino para evitar los efectos o paliar el malestar derivado de la retirada de la droga, el denominado efecto negativo, el que ha producido la dependencia, que puede ser psíquica y física.

Dependencia psíquica: estado en el que el individuo necesita compulsivamente la sustancia psicoactiva (droga, medicamentos, otros), para sentirse psicológicamente bien y experimenta sensación subjetiva desagradable al retirarla.

Una sustancia psicoactiva es aquella que actúa en el sistema nervioso central y altera el humor, el pensamiento y la conducta. Se clasifica en 3 grandes grupos (tabla 5.7).

Tabla 5.7. Clasificación de los medicamentos por sus efectos.

	Tolerancia	Dependencia física	Dependencia psíquica	Síndrome de abstinencia
Depresores del sistema nervioso central				
Opiáceos	++++	++++	++++	++++
Benzodiazepinas	++	++	++	++
Barbitúricos	+++	+++	+++	+++
Alcohol	+++	+++	++++	+++
Estimulantes del sistema nervioso central				
Cocaína	+	±	+++	+
Anfetaminas	+++	+	+++	+
Tabaco	+++	++	+++	+
Cafeína	+++	+	+++	+
Psicomiméticos (alucinógenos)				
Delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ ⁹ -THD)	+	±	±	-
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)	+	±	±	-
Mescalina	-	-	+	-

Nota: + lo produce; - no lo produce

Dependencia física: se manifiesta por el síndrome de abstinencia, que son una serie de síntomas y signos que aparecen tras retirar bruscamente la sustancia psicoactiva, una vez que se ha creado estado de adicción. También puede aparecer cuando al individuo adicto se le administra un antagonista del medicamento, por ejemplo al suministrar naloxona (antagonista opiáceo) en un adicto a la morfina. Los síntomas del síndrome de abstinencia se manifiestan de forma contraria a los efectos de la droga que la causa, por ejemplo la cocaína y los estimulantes anfetamínicos producen insomnio, anorexia y otros; su retirada en los adictos se manifiesta por depresión, hipersomnia e hiperfagia. Para los depresores del sistema nervioso central como opiáceos, benzodiazepinas, barbitúricos y alcohol, su síndrome de retirada se suele expresar por irritabilidad, agitación e insomnio, entre otros (tabla 5.8).

Reacciones adversas según su aplicación clínica y epidemiológica o clasificación de Rawlins y Thompson

Esta clasificación agrupa a las reacciones adversas en cuatro grupos principales, de acuerdo a caracterís-

Tabla 5.8. Síntomas de abstinencia por opiáceos.

Tiempo desde el último consumo	Síntomas
Primeras horas	Deseo de consumo (craving) Ansiedad Búsqueda del fármaco
8 - 15 h	Lagrimo Sudación Rinorrea Bostezos
16 - 24 h	Midriasis Piloerección Calambres musculares Oleadas de frío y calor Algias difusas Anorexia Irritabilidad
Después de 24 h	Insomnio Febrícula Enlentecimiento motor Dolor abdominal Náuseas y vómitos Diarreas Aumenta frecuencia respiratoria Aumenta el pulso y la presión arterial

ticas como: farmacológicamente esperada, dosis dependiente, prevenibles, morbilidad y mortalidad, lo que permite una mayor utilidad práctica por su enfoque clínico y epidemiológico.

Reacción de tipo A. (del término inglés "augmented"): son efectos farmacológicos exagerados de un fármaco administrado a sus dosis habituales, que pueden ser considerados como "normales", que pueden ser predecibles, si se conocen las propiedades farmacológicas del medicamento y que generalmente son dosis dependientes. Presentan una alta incidencia y morbilidad, pero una baja mortalidad. Pueden ser consecuencia de causas farmacéuticas (forma farmacéutica, velocidad de liberación, cantidad administrada), causas farmacocinéticas (biodisponibilidad aumentada por alteraciones de los procesos de absorción, distribución, metabolismo, excreción) y causas farmacodinámicas (sensibilidad incrementada de los tejidos y receptores al fármaco). La hemorragia por anticoagulantes, extrapiramidismo de los antipsicóticos fenotiacínicos, la constipación de los anticolinérgicos, las caídas y fracturas por las benzodiazepinas, así como la neuropatía periférica y el lupus eritematoso por isoniácida en los acetiladores lentos, son ejemplos que ilustran este tipo de reacción.

Reacción de tipo B. (del término inglés "bizarre"): efectos inesperados, aberrantes, que no se pueden explicar por las características farmacológicas del medicamento administrado a las dosis habituales y que generalmente no son predecibles, no dependen de las dosis, no son detectables en las pruebas preclínicas. Presentan una baja incidencia y morbilidad, pero una alta mortalidad. Hipersensibilidad a las penicilinas o a cualquier otro fármaco, anemia hemolítica por primaquina en pacientes con deficiencia de G6FD, hipertermia maligna a anestésicos generales como el halotano, la metahemoglobinemia por nitratos, la porfiria por barbitúricos y en general, cualquier reacción de idiosincrasia por mecanismos farmacodinámicos, son ejemplos de las reacciones tipo B (tabla 5.9).

Reacción de tipo C. Son las que están asociadas a exposición por períodos de tiempo largos, como son la necrosis papilar o insuficiencia renal por tratamiento prolongado con analgésicos.

Reacción de tipo D. Son los efectos retardados como la carcinogénesis o la teratogénesis. Medicamentos dismorfogénicos son la talidomida, isotretinoína,

Tabla 5.9. Clasificación clínicoepidemiológica de Rawlins y Thompson.

Características	A (Augmented)	B (Bizarre)
Dependiente mecanismo de acción	Sí	No
Dosis dependiente	Sí	No
Predecibles	Sí	No
Mejoran al disminuir dosis	Sí	No
Incidencia	Alta	Baja
Morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta

etretínato, antiepilépticos, warfarina, tetraciclinas y aminoglucósidos, entre otros. Mientras que el carcinoma de células claras de vagina en adolescentes de madres que se expusieron *in utero* al dietilestilbestrol, durante el embarazo, es un ejemplo del efecto carcinogénico de los fármacos.

Por supuesto, en la medida que se conocen más los mecanismos de producción de una reacción adversa, hace que pueda variar su clasificación, por eso las que antes eran de tipo B pueden pasar a ser de tipo A; este sería el caso si conociéramos las propiedades antigénicas e inmunoestimulantes de los medicamentos en las reacciones de hipersensibilidad o el caso de si se pudiera identificar oportunamente, mediante una prueba óptima todos los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada de una población, ¿hasta qué punto la anemia hemolítica por esta causa, calificada como una idiosincrasia de tipo B, no sería previsible, asociada al accionar del medicamento y por ello reconsiderarla como de tipo A?. No obstante, a pesar de estas limitaciones, la clasificación de Rawlins y Thompson es una de las más utilizadas para las decisiones clínicas de evitar o mitigar las consecuencias de las reacciones adversas.

Reacciones adversas según su severidad

Esta clasificación permite establecer la gravedad de los efectos indeseados de los medicamentos.

Mortal. Como su nombre lo indica son aquellas en donde el medicamento es el responsable de la muerte

de un individuo. Paro respiratorio y muerte por morfina, cirrosis hepática y muerte por troglitazona, shock anafiláctico y muerte por penicilinas.

Grave. Efecto indeseado que amenaza directamente la vida del paciente, como por ejemplo shock anafiláctico por penicilinas, insuficiencia renal aguda debido a AINE e IECA, tromboembolismo venoso por contraceptivos hormonales, necrólisis epidérmica por sulfas (Fig. 5.8), infarto del miocardio por rofecoxib, hemorragia gastrointestinal por antiinflamatorios no esteroideos. Los efectos teratogénicos y carcinogénicos son considerados como graves.

Moderado. Efecto indeseable que no amenaza directamente la vida del paciente pero que provoca hospitalización, requiere atención médica de urgencia, prolonga la hospitalización o determina baja laboral o escolar temporalmente. Ejemplo, el parkinsonismo inducido por antipsicóticos, crisis de asma por betabloqueadores, depresión mental profunda por metildopa o reserpina y hepatopatía o ictericia por paracetamol, metildopa, ketoconazol, ciclosporina, dextropropoxifeno, eritromicina, tetraciclina y otros.

Leve. Incluye el resto de los efectos indeseables, que no cumplan con las características anteriores y que son producidos por una gran cantidad de fármacos, tales como cefalea, urticaria, dermatitis, hipotensión arterial, hipertensión arterial, náuseas, vómitos, diarreas, dispepsias, anemia, mialgia, artralgias, visión borrosa, aumento de peso, tos y otros.

En el caso de las *reacciones adversas según la asociación causal con el fármaco*, los efectos indeseables agrupados de acuerdo a este eje de clasificación se abordarán en el acápite de Farmacovigilancia.

Farmacovigilancia

Para prevenir o disminuir los efectos perjudiciales de los medicamentos sobre los pacientes y las poblaciones y mejorar la salud pública, es esencial contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad de los fármacos que se utilizan en la práctica clínica diaria, por eso se necesita de un sistema bien organizado de farmacovigilancia (FV).



Fig. 5.8. Necrólisis epidérmica o síndrome de Lyell. El debut es brutal, se presenta erupción morbiliforme del tipo de máculas rosadas, otras veces eritema en sabana y en ocasiones, placas urticarianas o erupción purpúrica. Simultáneamente aparecen lesiones bulosas de gran tamaño, tensas o flácidas, de contenido claro. Existe toma del estado general con astenia, lumbalgias, anginas, diarreas, fiebre alta y estado semicomatoso. Lo más característico es el desprendimiento de la epidermis a los pocos días de iniciado el cuadro, que deja una dermis rojo oscuro o rosada, que hace que el paciente presente el aspecto de un gran quemado sin piel. El desenlace fatal es habitual. Los medicamentos que lo causan más comúnmente son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antimicrobianos, como las sulfonamidas y antiepilépticos, especialmente fenitoína y carbamazepina.

Antecedentes del surgimiento de la farmacovigilancia

Las muertes por arritmias cardíacas atribuidas al anestésico cloroformo, en 1880, es uno de los primeros efectos indeseados que se recogen en la literatura y que llamó la atención de la comunidad médica internacional de aquellos tiempos, sobre el peligro asociado al uso de fármacos. Pero los dos eventos principales que marcaron la necesidad de que los sistemas sanitarios contaran con métodos para detectar y evitar reacciones adversas fueron los desastres del jarabe de sulfonamida, comercializado en los Estados Unidos en la década de los 30 del siglo pasado, que ocasionó más de 100 muertes, al contener como disolvente al dietilenglicol y el desastre de la talidomida, utilizado por sus acciones antieméticas e hipnosedantes durante el embarazo, que provocó una verdadera epidemia, con más de 10,000 casos reportados de focomelia fuera de los Estados Unidos. En 1961 el Dr. Lenz, un pediatra

alemán, publicó e informó de un brote de una rara malformación congénita caracterizada por extremidades incompletas sobretudo en la parte proximal, asociada al uso de talidomida (Figs. 5.9 y 5.10), al que se le atribuía mayor seguridad que los barbitúricos, sobre la base de estudios poco confiables realizados en animales y en humanos. Más tarde, se revelaron los errores en los trabajos de seguridad previo a su comercialización. Estados Unidos se protegió de esta epidemia porque no autorizó la comercialización de la talidomida, pues no cumplía con los nuevos requisitos para el registro de medicamentos impuestos a partir de lo acontecido con el jarabe de la sulfonamida. Todo ello determinó cambios en la legislación para la aprobación de la comercialización de los fármacos en varios países, con requisitos mucho más estrictos.

Muchos ejemplos de verdaderas epidemias de efectos indeseados de los medicamentos, demuestran el riesgo asociado a su uso y la necesidad de una constante vigilancia de los mismos (tabla 5.10).

Fig. 5.9. La tragedia de la talidomida, ocurrida durante el período de 1957 a 1962 en el Reino Unido, Canadá, Alemania y Japón, impacto al mundo por el nacimiento de niños con focomelia, una rara malformación en la que las extremidades toman el aspecto de una aleta o pata de foca, tortuga o ballena. Tomado de: Charles Marwick. Thalidomide Back-Under Strict Control. JAMA oct. 1997; 278 (14). URL: www.mindfully.org/Health/Thalidomide-Back.htm



Fig. 5.10. Más de 12 000 niños con focomelia sobrevivieron y requirieron prótesis de sus miembros. Fuente: Chris Kirtley, profesor de "The Catholic University of America". <http://engineering.cua.edu/biomedical/faculty/kirtley/synergy/>



Tabla 5.10. Principales epidemias de efectos indeseables por medicamentos.

Año	Medicamento responsable	Reacción adversa
1880	Cloroformo	Depresión cardíaca
1933	Aminopirina	Agranulocitosis
1938	Elixir de sulfonamida	Muerte
1953	Fenacetina	Daño renal
1961	Talidomida	Malformación congénita
1967	Isoproterenol	Muertes en asmáticos jóvenes
1972	Dietilestilbestrol	Adenocarcinoma de células claras de vagina en descendientes
1974	Practolol	Síndrome oculocutáneo
1983	Indometacina	Perforación intestinal
1985	Metoclopramida	Distonías agudas
1988	Cinaricina	Extrapiramidismo
1998	Terfenadina	Arritmias cardíacas
1999	Fenfluramina	Valvulopatías cardíacas
2000	Cisaprida	Arritmias cardíacas
2001	Cerivastatina	Rabdomiolisis
2002	Fenilpropalamina	Enfermedad cerebrovascular
2003	Astemizol	Arritmias cardíacas
2004	Paroxetina	Conductas suicidas niños-adolescentes
2005	Tioridacina	Arritmias cardíacas
2005	AINE COX-2	Infarto agudo del miocardio
2006	AINE	Infarto agudo del miocardio Enfermedad cerebrovascular

Nota: AINE COX-2: antiinflamatorios no esteroideos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2; AINE: antiinflamatorios no esteroideos clásicos.

Necesidad de la farmacovigilancia

El desarrollo de un medicamento implica una serie de estudios, unos en animales de laboratorio y otros en humanos, para demostrar que es farmacológicamente activo y seguro (Fig. 5.11). De tal forma, que una vez realizados los ensayos clínicos de fase III (etapa pre-registro), el nuevo producto se somete a la evaluación de la autoridad sanitaria regulatoria, como es el Centro Estatal de Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) en Cuba, para valorar el cumplimiento de los requisitos legales para ser comercializado. Si cumple con los mismos, se autoriza su introducción en el mercado y comienza a ser utilizado de forma amplia en la población (etapa postregistro). Por tanto, en el momento que se produce el registro de una especialidad farmacéutica, solo se ha comprobado que posee una eficacia mínima y una seguridad aceptable a corto plazo, estudiadas en las condiciones ideales de investigación. Por tal razón, es fundamental evaluar la eficacia y la seguridad en condiciones reales de la prác-

tica clínica habitual, una vez que se han puesto a la venta los tratamientos nuevos y todavía poco contrastados desde el punto de vista médico, dado que las condiciones de la práctica clínica diaria se diferencian marcadamente de las condiciones que se dan durante la fase de investigación.

De tal manera, que un fármaco recientemente comercializado, puede alterar su respuesta debido a factores de la práctica clínica real y por ello podrán aparecer efectos indeseados no identificados en la etapa preregistro, lo que determina la necesidad de un sistema de farmacovigilancia.

Los factores que pueden modificar la repuesta del medicamento posregistro son:

- Tipo de paciente: generalmente previo al registro son pacientes seleccionados, no tienen enfermedades concomitantes, ni toman otros medicamentos, por ello los efectos indeseables por alteraciones farmacocinéticas (enfermedades renales o hepáticas) no aparecerán, ni tampoco las debidas a interacciones medicamentosas. También de los ensayos clínicos previo a la comercialización, se excluyen las embarazadas, los niños y ancianos, que son las subpoblaciones de mayor riesgo a sufrir efectos indeseables.
- Número de pacientes expuestos: antes del registro se han expuesto al fármaco un reducido número de enfermos que rara vez superan los 5000, por esto las reacciones de baja incidencia, por ejemplo un efecto adverso por cada 6000 ó más pacientes tratados no aparecerán en la etapa preregistro; de ahí que las reacciones de idiosincrasia y de hipersensibilidad se detectan después que el medicamento se emplea en grandes cantidades de pacientes, por este motivo la anemia aplásica por cloranfenicol solo fue detectada después de su introducción en el mercado, debido a que su incidencia es de 1 caso/30000 a 40000 pacientes tratados: generalmente se necesita tratar al triple de pacientes (regla de 3) para detectar los efectos indeseados (tabla 5.11).
- Tiempo de exposición: los ensayos clínicos de fase III son de corta duración, sin embargo en la práctica clínica se emplean por tiempo prolongado, como es en las enfermedades crónicas. Por eso, cuando se registra un fármaco, solo tiene demostrado la seguridad a corto plazo, pero se desconoce sus efectos a largo plazo, por lo que es necesario vigilarlos. Este enfoque ha permitido detectar la neuropatía de los AINE y el carcinoma de celulas claras de vagina en las adolescentes que se expusieron intraútero al dietilestilbestrol administrados a sus madres.

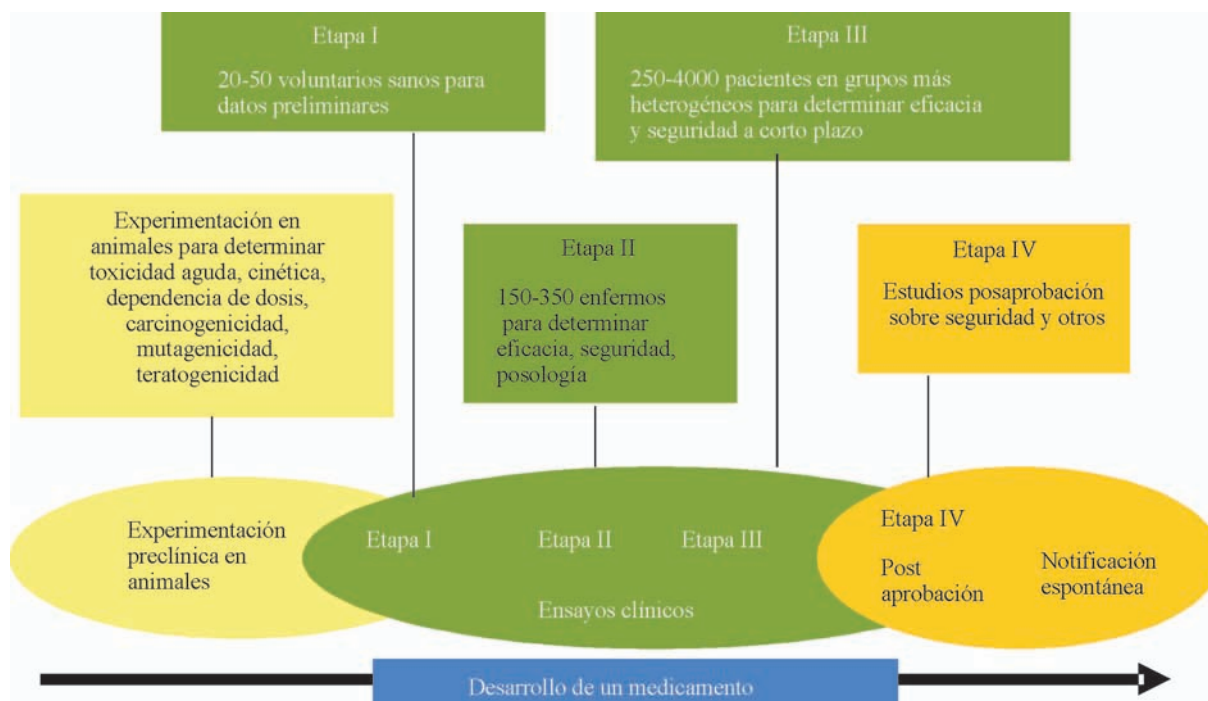


Fig. 5.11. Ruta crítica del desarrollo de un medicamento.

Tomado de: anónimo. Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos Boletín “Perspectivas Políticas de la OMS sobre medicamentos”. OMS, Ginebra, Octubre 2004

Todos estos factores han dado lugar a que aparezcan reacciones adversas inesperadas (tabla 5.12) y que hayan motivado el retiro de medicamentos del mercado farmacéutico, que han sido detectados y cuantificados sus riesgos mediante los sistemas de FV.

Tabla 5.11. Incidencia de reacciones adversas y número necesario de pacientes a tratar para detectar un evento adverso (Regla de 3).

Incidencia de la reacción	Número de pacientes expuestos
1/100	300
1/500	1500
1/1 000	3 000
1/5 000	15 000
1/10 000	30 000
1/50 000	150 000

Tabla 5.12. Efectos adversos inesperados reportados al Centro de Farmacovigilancia internacional, en Uppsala.

Medicamento	Reacción adversa
Aminopirina	Agranulocitosis
Cloranfenicol	Anemia aplásica
Clioquinol	Neuropatía mieloóptica
Estolato de eritromicina	Hepatitis colestática
Fluotano	Hepatitis hepatocelular
Metildopa	Anemia hemolítica
Anticonceptivos orales	Tromboembolia
Practolol	Peritonitis esclerosante
Reserpina	Depresión
Estatinas	Rabdomiolisis
Talidomida	Malformaciones congénitas

Tomado de: Anónimo. Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos Boletín “Perspectivas Políticas de la OMS sobre medicamentos”. OMS, Ginebra, Octubre 2004.

Concepto y objetivos de la farmacovigilancia

La FV es el conjunto de actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamiento específicos.

De acuerdo a este concepto puede vigilar los efectos beneficiosos y los perjudiciales, pero dado el impacto social de los eventos adversos, dedica todos sus esfuerzos a estos últimos.

Sus principales objetivos:

- Identificar los efectos indeseables no descritos previamente.
- Cuantificar el riesgo de los efectos adversos asociados a fármacos.
- Prevenir la aparición o mitigar las consecuencias de las reacciones adversas.
- Informar oportunamente a los profesionales sanitarios y la población sobre los efectos no deseados (tabla 5.13).
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la FV.

Tabla 5.13. Difusión de mensajes sobre la seguridad de un medicamento.

Canal	Procedencia
Cartas circulares a médicos	Fabricantes farmacéuticos
Mensajes de alertas	Autoridades sanitarias nacionales
Declaraciones a los médicos	Autoridades sanitarias nacionales/centros de farmacovigilancia nacionales
Proyectos informativos a pacientes	Autoridades sanitarias nacionales/centros de farmacovigilancia nacionales
Boletines	Centros de farmacovigilancia nacionales y de la OMS
Comunicación personal a periodistas	Centros de farmacovigilancia nacionales

Tomado de: Anónimo. Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos Boletín "Perspectivas Políticas de la OMS sobre medicamentos". OMS, Ginebra, Octubre 2004.

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud ha ampliado el concepto de la FV, dado los nuevos retos que se le presentan a la salud pública como la globalización, el acceso a la información mediante el uso de internet, el consumismo y el aumento del libre comercio, entre otros factores. Este nuevo concepto

da la idea que la FV debe trascender los estrictos límites de la detección de nuevos indicios de la seguridad farmacéutica y debe evolucionar a un monitoreo más amplio de todos los problemas asociados al uso de los medicamentos que impone la sociedad, para ser más capaz de responder a esas nuevas tendencias. El nuevo concepto de FV dado por la OMS la define como "la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, compresión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos".

El concepto clásico resume la esencia del trabajo de la FV, de aquí su papel didáctico para los que se enfrentan por vez primera a esta materia, mientras que el concepto más reciente nos permite asegurar qué nuevas actividades surgirán dentro de la FV, que fortalecerán el papel de la farmacoepidemiología en los sistemas sanitarios.

Métodos de trabajo de la farmacovigilancia

Existen diferentes formas para detectar y cuantificar los efectos indeseados de los medicamentos, así como para establecer relaciones de asociación causal entre el fármaco y la reacción adversa, todos ellos forman parte de lo que se denomina "métodos de trabajo de la FV".

Algunos métodos son más confiables para identificarlos y otros permiten establecer la asociación causal como los estudios de caso control, estudio de cohorte y los ensayos clínicos (tabla 5.14).

Notificación espontánea o voluntaria de sospechas de reacciones adversas

Comenzó en el año 1964 en el Reino Unido bajo el nombre de "Sistema de la Tarjeta Amarilla" (en inglés "Yellow Card System"), como una forma de los médicos para reportar los problemas de los medicamentos comercializados, entre ellos los referentes a su seguridad. Actualmente, es el sistema más utilizado internacionalmente. Su denominación proviene del hecho de que durante la actividad clínica, en la fase de diagnóstico habitual, si se sospechaba que en la etiología de algunas enfermedades podían estar implicados los fármacos, como productores de daño, se reportaba mediante una tarjeta amarilla, que recogía aspectos necesarios para valorar posteriormente por expertos, si en realidad el efecto perjudicial que se sospechaba podía atribuirse al medicamento (Fig. 5.12).

Tabla 5.14. Métodos de trabajo de la farmacovigilancia para detectar y evaluar el riesgo de efectos indeseables asociados a los medicamentos.

Método	Funcionamiento	Limitante principal	Ventajas
Notificación espontánea de sospecha de RAM	Reportes voluntarios de acontecimientos adversos originados en la PCH, mediante una boleta de notificación (tarjeta amarilla).	Infranotificación.	Mayor efectividad en detectar RAM raras. Abarca toda la población, todos los pacientes, todo el tiempo.
Monitoreo de eventos ligados a la prescripción (PEM)	Monitorea todos los eventos clínicos asociados a los fármacos, particularmente los de reciente introducción, mediante una boleta (tarjeta verde).	Complejidad en su realización y necesita introducción, mediante una boleta (tarjeta verde). Estructuras adecuadas para ejecutarlos.	Recogida de información exhaustiva por medicamentos.
Vigilancia intensiva en hospitales	Recoge información sobre múltiples datos prefijados, como enfermedades, que frecuentemente están asociados a fármacos	Difícil de realizar. Alto costo. Personal altamente especializado para seguimiento del paciente.	Recogida intensiva de múltiples datos sobre acontecimientos adversos. Construcción de bases de datos para estudios de incidencia y prevalencia de RAM.
Cruce de registros médicos (Record-Linkage)	Interconexión o cruce de bases de datos sobre diagnósticos y tratamiento en poblaciones en las que se recogen regularmente estos datos.	Alto costo. Calidad del dato: sesgo a partir de la población donde se originan los datos.	Abarca grandes poblaciones.
Estadísticas de morbilidad y mortalidad	Relaciona estadísticas de morbilidad y mortalidad con datos de consumo de fármacos.	Pobre consistencia para establecer relaciones de causalidad, porque las estadísticas vitales se afectan por varios factores.	Permiten establecer hipótesis.
Reporte de un caso acontecimiento no descrito.	Descripción y publicación de un conocido.	Múltiples sesgos como publicar lo ya ción a la comunidad científica.	Sirven como alertas o llamados de atención
Serie de casos	Descripción y publicación de una serie de características en un grupo de pacientes que presenta una RAM.	Retrasa dar las alertas por esperar a tener mayor número de pacientes en la serie de casos.	Permiten establecer hipótesis.
Estudio caso-control	Investigación con grupo control que clasifica a los pacientes según presenten o no la RAM e indaga si retrospectivamente se expuso al medicamento sospechoso. Útil para eventos raros.	Sensible a múltiples sesgos, por ello las relaciones de causalidad establecidas dentro de este diseño de investigación son menos válidas.	Puede estudiar la asociación de una RAM con varios fármacos sospechosos. Relativamente económico. Establece fortaleza de la asociación (OR).
Estudio de cohorte	Investigación con grupo control, que clasifica a los pacientes según la exposición o no al fármaco (cohorte expuesta y no expuesta) y evalúa en cuál grupo hay mayor incidencia de la RAM.	Alto costo de su realización. Largo periodo de observación para evaluar los resultados.	Pueden evaluarse múltiples RAM. Se mide incidencia de efectos indeseables. Establece fuerza de asociación (RR).
Ensayo clínico	Los pacientes se distribuyen aleatoriamente para ser tratados con un medicamento que potencialmente causa el efecto indeseable o a placebo u otra alternativa de tratamiento apropiado para la comparación.	Alto costo. Requisitos éticos impiden la realización en el campo de la farmacovigilancia. Estudia un fármaco, un efecto indeseable. Puede requerir largos períodosde observación.	Establece relaciones de causalidad de forma confiable. Controla todas las variables.

PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CONFIDENCIAL NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO			
1. Notifique toda las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones raras o graves a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos). 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos,		si cree que hay más de uno. 3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados en el embarazo. 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.	
NOMBRE DEL PACIENTE (Con la finalidad de saber si ha repetido alguna reacción) Indique también el número de historia para pacientes hospitalizados		Sexo ____	Edad ____
		Peso (Kg) ____	
		Paciente Hospitalizado No Si	
FÁRMACO (S)* (Indique el nombre comercial)	Dosis Diaria Via admón	Fecha	
(Véase nota 2)		Comienzo	Final
Para las vacunas indique número de lote			
REACCIONES		Fecha	
		Comienzo	Final
OBSERVACIONES ADICIONALES			
MÉDICO Nombre Dirección Población Teléfono FARMACÉUTICO ATS/DUE			
Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas		_____ Firma	_____ Fecha

Fig. 5.12. Anverso de la boleta de notificación espontánea de sospecha de reacción adversa del sistema de farmacovigilancia en España (tarjeta amarilla).

Los principales objetivos del sistema de notificación voluntaria son recoger, analizar, almacenar los reportes de reacciones adversas; establecer la imputabilidad, valorar la relación beneficio-riesgo del fármaco, servir de base para diseñar otros estudios sobre factores de riesgo, así como prevenir y divulgar la información sobre seguridad.

El sistema de notificación voluntaria desarrolla su método en 4 fases:

1. Recogida de datos.
2. Codificación y evaluación de la información.
3. Análisis e interpretación.
4. Difusión de la información.

En cada una de estas fases se desarrollan tareas específicas que permiten alcanzar los objetivos propuestos.

Se le considera el sistema más efectivo en detectar los efectos adversos raros y como todo método tiene ventajas:

- Sencillo y económico.

- Abarca todos los medicamentos y toda la población.
- Permite el seguimiento por largos períodos de tiempo.
- Genera información inmediata.

Sus principales desventajas son:

- La infranotificación o subregistro de efectos indeseados.
- Notificación de reacciones adversas conocidas.
- Falsa imputabilidad de causalidad entre el fármaco y el efecto perjudicial.
- Relativa frecuencia de falsas alarmas.
- No calcula la incidencia de reacciones adversas.
- Detecta con dificultad reacciones adversas diferidas en el tiempo.

Diferentes causas contribuyen a la infranotificación de efectos indeseables (tabla 5.15), lo que se considera uno de los aspectos más débiles de este sistema. Para evitar esta desventaja se debe formar en FV a los profesionales sanitarios. El personal de enfermería

juega un papel esencial en la detección y reporte de reacciones adversas por varios motivos, pero quizás el más importante es tener un período de observación mayor al permanecer más tiempo al lado del enfermo, lo que le permite identificar las variaciones en las respuestas a los fármacos con mayor confiabilidad. Un profesional de enfermería bien adiestrado en FV, tienen un rol decisivo en la determinación de la seguridad de los medicamentos y es una fuente inagotable de notificación de sospechas de reacciones adversas.

Un factor esencial en el análisis de los reportes de notificación voluntaria es establecer la relación de causalidad entre el fármaco y el acontecimiento adverso sospechado. Esto es esencial para determinar si se alerta a los profesionales sobre el riesgo detectado y para hacer las recomendaciones terapéuticas pertinentes al paciente, como discontinuar el uso del fármaco, no volver a utilizar ningún miembro del grupo farmacológico o simplemente disminuir la dosis.

Algoritmos de decisión causal para acontecimientos adversos individuales

Para establecer la fuerza de la relación causal de sospechas individuales de reacciones adversas, se han confeccionado varios algoritmos que pretenden evitar el subjetivismo en dicha evaluación y almacenar la información con una clasificación que refleje en qué grado el fármaco se asocia causalmente con el efecto adverso reportado. Los algoritmos causales más utilizados son los de Karch y Lasagna, recomendados por la OMS y el de Claudio Naranjo (tabla 5.16). En esencia, estos algoritmos analizan 5 variables básicas:

1. Secuencia temporal: si el medicamento (causa) precede en el tiempo al evento adverso (efecto) y la plausibilidad biológica temporal, pues un cáncer gástrico no puede ser producido por la exposición una semana antes a la ranitidina.
2. Conocimiento previo del efecto indeseable, se valora si la reacción era conocida a ese medicamento, o a un miembro de igual grupo farmacológico.
3. Mejora con la retirada, si desaparece o mejora el efecto indeseado cuando se suspende la administración del fármaco.
4. Reaparece el efecto indeseado con la reexposición al fármaco.
5. Existencia de causas alternativas, al identificar otros factores ajenos al medicamento que se sospecha causal, pueden explicar la reacción adversa, como

sería la propia enfermedad del paciente, otros fármacos utilizados u otros productos no farmacológicos. Por ejemplo, notificar hepatotoxicidad por un fármaco en un paciente que tiene una cirrosis hepática o una hepatitis, notificar shock anafiláctico por penicilinas en paciente que toma otro fármaco que puede provocarla como la dipirona. Ambos factores analizados pueden explicar el acontecimiento adverso, además del medicamento sospechado, lo que debilita la asociación causal.

Estas 5 variables son recogidas en la boleta de notificación de sospecha de reacción, por tanto, es esencial el llenado correcto de todos sus acápites; es decir, no solo es reportar, sino reportar bien. Además de estas variables, la boleta tiene datos como la edad, sexo, peso, si está ingresado o no y un acápite de observaciones, en el cual el notificador puede añadir información que facilite el establecimiento de la relación de causalidad como niveles plasmáticos del fármacos, pruebas diagnósticas específicas, antecedentes previo a la exposición al medicamento o a un miembro de la familia u otra información que considere de interés.

Reacciones adversas según el grado de asociación causal entre el fármaco y el efecto indeseado

Atendiendo a las 5 variables fundamentales de los algoritmos de causalidad, que evalúan fuerza de asociación en sospechas individuales de acontecimientos adversos, se pueden distinguir varios tipos de reacciones adversas (tabla 5.17).

Definitiva o cierta. Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, que ocurre en una relación temporal plausible con la administración de un fármaco y que no puede ser explicado por la enfermedad, otro medicamento u otra sustancia química. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente plausible, es decir, mejora o desaparece al retirar el medicamento. El evento debe ser farmacológicamente o fenomenológicamente definitivo al reexponerse si es necesario, o sea reaparece la reacción adversa al reexponerse nuevamente al fármaco.

Probable. Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, con una razonable secuencia temporal con la administración del fármaco, improbablemente relacionado a la enfermedad, otro medicamento u otra sustancia química, con una respuesta razonable a su suspensión, es decir mejora o

Tabla 5.15. Causas de infranotificación y de no detección de reacciones adversas al sistema de farmacovigilancia.

Causas de infranotificación de RAM
Falta de sospecha de la RAM Creencia de que todos los fármacos son seguros Temor a demanda legal Autoculpabilidad Ambición por publicar una serie de casos Ignorancia de la forma de comunicar Falta de confianza por comunicar solo sospechas Reporta lo inmediato y no lo tardío Reporta lo que conoce
Causas de la no detección de RAM
Dificultades para evaluar la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción adversa debido a: - Inespecificidad de las manifestaciones clínicas - Poca admisión por parte del prescriptor - No correlación gravedad-dosis - Tiempo de latencia muy variable - Polimedicación - Excipientes - Reacciones adversas paradójicas Falta de sistemas bien establecidos para la detección y seguimiento de las RAM. Falta de sospecha clínica de las RAM: - Por falta de preparación - Por presión asistencial - Porque muchos pacientes son desviados a otro nivel de atención (medio hospitalario) al presentar un cuadro grave
RAM: reacción adversa a medicamentos.

Tabla 5.16. Algoritmo de Claudio Naranjo para establecer la fuerza de la relación causal entre un efecto indeseable y un fármaco, en las notificaciones individuales de sospechas de RAM.

Parámetros	Sí	No	No se sabe/no disponible	Puntaje
¿Existe evidencia previa sobre esta reacción?	+1	0	0	
¿Apareció la RA después que se administró el medicamento?	+2	-1	0	
¿Ocurrió mejoría de la RA después de suspender el medicamento o cuando se administró un antagonista?	+1	0	0	
¿Reapareció la RA con la readministración del medicamento?	+2	-1	0	
¿Existen causas alternativas que pudieran causar la RA?	-1	+2	0	
¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0	
¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
¿Varió la gravedad de la RA al variar la dosis del medicamento?	+1	0	0	
¿Ha experimentado el paciente una RA similar en exposiciones previa al medicamento o a medicamentos similares?	+1	0	0	
¿Se ha confirmado la RA mediante alguna evidencia subjetiva?	+1	0	0	
Total				
Interpretación del puntaje:				
≥ 9: Definitiva	1-4: Posible			
5-8: Probable	≤ 0: Dudosa			

Tabla 5.17. Variables fundamentales empleadas en los algoritmos de causalidad para evaluar fuerza de asociación en acontecimientos adversos individuales. Modificado del algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna.

Variables	Fuerza de asociación en acontecimientos adversos individuales				
	Definitiva	Probable	Posible	Improbable	Condicional
Secuencia temporal	sí	sí	sí	no	sí
RA conocida	sí	sí	sí	sí/no	no
Mejora al retirar el fármaco	sí	sí	no/?	no/?	no/?
Reaparece con la reexposición	sí	no/?	?	?	?
Causa alternativa	no	no	sí	sí	?

Leyenda: ? = se desconoce la información.

desaparece al retirar el medicamento. La información de reexposición no es requerida para cumplir con esta definición, o sea no hay reexposición o se desconoce la información.

Posible. Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, con una razonable secuencia temporal con la administración del fármaco, el cual puede también ser explicado por la enfermedad, otro medicamento u otra sustancia química. La información sobre la suspensión del uso del medicamento puede estar ausente o no ser clara.

Improbable. Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, con una secuencia temporal con la administración del fármaco, que hace una relación causal improbable y el cual puede también ser explicado por la enfermedad, otro medicamento u otra sustancia química.

Condicional. Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, reportado como una reacción adversa, pero el cual necesita más datos para realizar una evaluación adecuada o los datos adicionales están examinándose.

Inclasificable. Un reporte de una reacción adversa, el cual no puede ser evaluado debido a que la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser completada o verificada.

La utilización de algoritmos para establecer la relación causal, tiene valor para unificar criterios entre diferentes evaluadores, pero no están exentos de limitaciones como sería que una reacción adversa mortal, nunca se podrá clasificar como definida, porque nunca habrá reexposición e igualmente ocurrirá con el shock anafiláctico sin causa alternativa que lo pueda explicar, pues será difícil que un paciente se reexponga nuevamente al fármaco que lo indujo, por lo tanto, será clasificada como probable.

Sistema de farmacovigilancia en Cuba

Para el monitoreo de los efectos adversos en Cuba, se ha desarrollado una poderosa red nacional de FV, que cuenta con 16 centros provinciales y una Unidad Coordinadora Nacional creada en 1999, que se insertan dentro de la red nacional de farmacoepidemiología. Aunque la Isla poseía un sistema de vigilancia farmacológica que pesquisaba efectos adversos desde 1976, no es hasta 1996, con la creación de la red nacional de farmacoepidemiología, que se produce un verdadero trabajo sostenido, el que se inicia con una fuerte labor educativa de los profesionales del sistema sanitario cubano que determina una estimulación de las notificaciones de reacciones adversas, que hacen que nuestro país ocupe uno de los primeros lugares a nivel mundial de acuerdo al número de notificaciones por habitantes (Fig. 5.13). El sistema de FV cubano emplea la notificación espontánea de reacciones adversas, como método de trabajo, para insertarse al sistema de FV internacional.

Cuando un profesional detecta, debe llenar la boleta de notificación (Fig. 5.14) y hacerla llegar al farmacoepidemiólogo municipal, si está en atención primaria de salud o al farmacoepidemiólogo hospitalario, si está en el nivel secundario o terciario de salud. Estas boletas serán enviadas posteriormente al grupo provincial de FV, para una primera evaluación y después a la Unidad Coordinadora Nacional para su análisis, clasificación e introducción en la base de datos de FV nacional.

La fructífera actividad del sistema de FV cubano se ilustra en los resultados alcanzados durante el período del 2000 al 2005, en el que se recibieron 89 540 notificaciones de RAM, con promedio anual de 17 908 sospechas de notificación/año y una tasa de más de 1000 notificaciones/millón de habitantes. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas han sido

el rash, las náuseas, vómitos y epigastralgia, mientras que los grupos farmacológicos más reportados durante todos estos años fueron los antimicrobianos, los antiinflamatorios no esteroideos y los antihipertensivos. La atención primaria de salud es la principal fuente de notificación voluntaria de efectos indeseables al aportar más del 80 % del total y son los especialistas de Medicina General Integral los que más reportan. Otros aspectos que demuestran la madurez de la red de farmacovigilancia es la detección de algunas asociaciones fármaco-RAM de baja frecuencia, entre las que se destacan el abombamiento de la fontanela por ácido nalidíxico y la necrólisis epidérmica por antiinflamatorios no esteroideos, entre otros ejemplos (tabla 5.18) y la valoración de la causalidad, ya que más del 70 % de las sospechas se han clasificado como probables.

El sistema continúa trabajando en el perfeccionamiento de filtros de revisión de las notificaciones a nivel municipal y provincial y en desarrollar métodos avanzados de análisis como el método bayesiano de generación de señales.

Sistema de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud

En 1968 se puso en marcha un programa de vigilancia farmacéutica internacional para reunir datos, detectar oportunamente los efectos adversos y evitar un

desastre tipo talidomida. Se inició como un programa piloto en 10 países que disponían de un sistema de notificación de efectos adversos. En 1970, la asamblea general de la OMS decidió que esta vigilancia pasara a ser permanente, estableciendo su centro colaborador y coordinador en Ginebra, pero al año siguiente pasó a la ciudad de Uppsala, donde radica actualmente. Esta red se ha ampliado y cuenta con más de 80 países, que participan activamente en el programa internacional (Fig. 5.15).

Utiliza como sistema de trabajo la notificación espontánea de sospecha de reacciones adversas, con lo cual el centro colaborador de Uppsala mantiene la VIGIBASE, una base de datos mundial de reacciones adversas a los medicamentos, que cuenta con más de 300 millones de reportes alimentados por las notificaciones de los centros nacionales de FV y los de la industria farmacéutica, sobre todo los de la mega industria (tabla 5.19). A partir de su análisis permite reconocer con prontitud las señales de efectos adversos graves, evaluar los peligros e investigar los mecanismos de acción, para elaborar medicamentos más seguros. Además, emite información trimestral de efectos indeseables mortales, no reportados anteriormente, graves, teratogénicos, neoplasias y otros asociados a los medicamentos.

El éxito del Programa Internacional de FV depende por completo del trabajo y la aportación de los centros nacionales; su experticidad y competencia determinan los avances del Programa de la OMS, cada país debe tener un centro de FV.

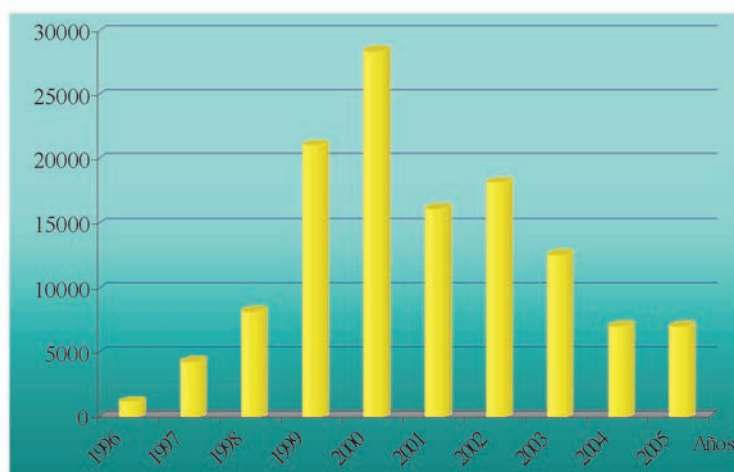


Fig. 5.13. Número de notificaciones recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia de Cuba, 1996-2005.

Modelo 33-36-1
Ministerio de Salud Pública
Farmacia

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO

Unidad que reporta:

Provincia

Municipio

PACIENTE:

Nombre y Apellidos

Edad:

Sexo:

F

M

Color de la Piel:

B

N

A

M

Nombre del que reporta:

Médico
Lic. Farmacia
Téc. Farmacia
Lic. Enfermería

Enfermera
Estomatólogo
Otro

Medicamentos tomados hasta 3 meses antes de la RAM. Marcar con una cruz los sospechosos	Lote	Vía de Administración	Dosis diaria	TRATAMIENTO						Motivo de Prescripción	
				Inicio			Fin				
				Día	Mes	Año	Día	Mes	Año		

Patologías que presenta el paciente

REACCIONES. Enumérense por separado	Fecha de Inicio			Fecha de Término			Requirió ingreso o prolongó su estadía		Atención de Urgencia		Requirió reposo por más de 3 días		Fue baja laboral o escolar por 3 días o más	
	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO

	SI	NO
¿Se ha suspendido la medicación?		
¿Ha mejorado al suspenderla?		
¿Se administró nuevamente este medicamento?		
¿Si se administró nuevamente, hubo recurrencia de síntomas?		

DESENLACE	
Recuperado	
No recuperado	
Recuperado con secuela	
Mortal	

Observaciones adicionales:

INSTRUCTIVO AL DORSO

Fecha de Notificación:

Fig. 5.14. Modelo de reporte espontáneo de reacción adversa del Sistema de Farmacovigilancia en Cuba.

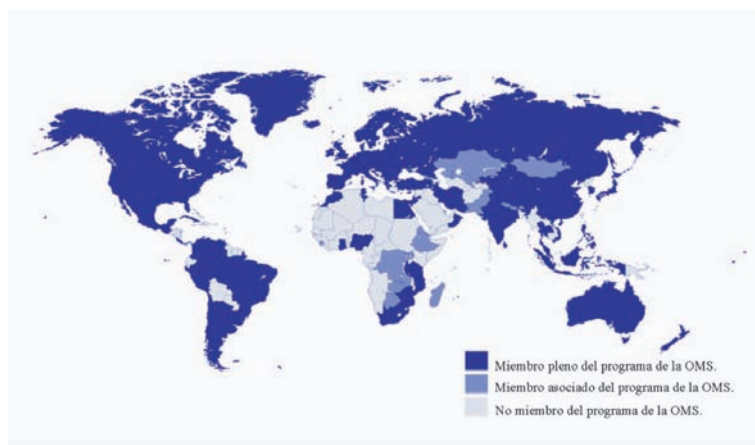


Fig. 5.15. Países participantes en el programa internacional de monitoreo de efectos adversos de medicamentos de la OMS, en el año 2006.

Tabla 5.18. Ejemplos de asociaciones fármaco-reacción adversa de baja frecuencia de aparición, detectados por el Sistema de farmacovigilancia cubano. Años 2000-2005.

Año	Asociación fármaco- RAM de baja frecuencia de aparición
2000	- Ceguera por morfina - Necrólisis tóxica epidérmica por piroxicam - Anemia hemolítica por rifampicina - Hipoglicemia por terapia floral - Ataxia por paracetamol
2001	- Abombamiento de fontanela por ácido nalidíxico - Discrasias sanguíneas por paracetamol - Síndrome purpúrico hemorrágico por ketotifeno - Hepatopatía por eritromicina - Perforación de la membrana timpánica por colirio anestésico (tetracaína)
2002	- Trombocitopenia y leucopenia por carbamazepina - Síndrome purpúrico por paracetamol más clorfeniramina (kogrip) - Hepatotoxicidad por zafirlukast - Tendinitis por ciprofloxacina - Nistagmo por metoclopramida
2003	- Aplasia medular por dipirona - Hematuria por piroxicam - Hipoglicemia por captopril - Íleo paralítico por ácido nalidíxico - Síndrome de Steven Jhonson por cotrimoxazol
2004	- Rash por dipirona - Petequias por piroxicam - Extrapiramidalismo por captopril - Necrólisis tóxica epidérmica por paracetamol - Alucinaciones por ácido nalidíxico
2005	- Convulsiones por ciprofloxacina - Distonía por paracetamol - Visión borrosa por ibuprofeno - Pérdida de conciencia por ácido nalidíxico - Angioedema por captopril

Fuente: Jiménez López, G., Debesa García, F., González Delgado, B., Ávila Pérez, J. y Pérez Peña, J. Rev. Cubana Fam, 2006,40 (1): El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm; 40 (1).

Tabla 5.19. Efectos adversos más reportados al Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala.

Reacción adversa	Sistema de órgano afectado	Número de reportes
Rash	Alteraciones de la piel y anejos	208 752
Prurito	Alteraciones de la piel y anejos	96 636
Urticaria	Alteraciones de la piel y anejos	93 843
Fiebre	Cuerpo como un todo. Desórdenes generales	87 509
Naúsea	Alteraciones del sistema gastrointestinal	83 740
Cefalea	Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	71 225
Vómito	Alteraciones del sistema gastrointestinal	70 801
Vértigo	Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	59 166
Diarrea	Alteraciones del sistema gastrointestinal	50 822
Rash máculo papular	Alteraciones de la piel y anejos	47 919
Dolor abdominal	Alteraciones del sistema gastrointestinal	46 305
Disnea	Alteraciones del sistema respiratorio	45 622
Muerte	Cuerpo como un todo. Desórdenes generales	39 713
Dolor	Cuerpo como un todo. Desórdenes generales	35 276
Hipotensión	Alteraciones cardiovasculares	33 972

Modificado de: Ralph Edwards. Adverse Drug Reactions. In: Chris J. Van Boxtel, Budino Santoso, Ralph Edwards. International Text Books of Clinical Pharmacology. Londres- John Wiley & Sons Ltd- Londres 2001; 195-209.

Interacciones medicamentosas

Fueron descritas desde hace más de un siglo. Una interacción medicamentosa (IM) es la alteración de la respuesta de un medicamento en un paciente, por la presencia de otro fármaco, alimento, bebida o por cual-

quier agente químico del medio ambiente, que puede producir un efecto sinérgico o aditivo, un antagonismo o alteración del efecto de uno o más medicamentos.

Muchas IM son reconocidas por sus efectos terapéuticos, como es el tratamiento antituberculosos (isoniacida + rifampicina + etambutol), antisida (zidovudina + didanosina + efavirenz); antipalúdicos (cloroquina + primaquina + pirimetamina) y anticancerosos (adreamicina + ciclofosfamida, cisplatino + fluoracilo). Se dispone de información de miles de IM adversas, pero solo una proporción relativamente pequeña son clínicamente importantes.

Para el profesional sanitario, la importancia de las IM involucra el conocimiento y la prevención de aquellas con consecuencias potencialmente significativas para el paciente. Se deben tomar las medidas para evitarlas, como emplear una alternativa para impedir el uso de la combinación de riesgo, reducir las dosis, monitorear estrechamente al paciente y estar alertas de todas las sustancias que usa el paciente desde los medicamentos prescritos o automedicados, alimentos y remedios de plantas medicinales.

Características epidemiológicas de las IM

Se desconoce la incidencia exacta de las IM por muchos factores, uno de los principales es que se asumen diferentes definiciones. Su incidencia se estima entre el 4 y 5 % de pacientes ingresados y del 4,1 % en pacientes ambulatorios, aunque los estudios en la comunidad son escasos. Entre el 2 y el 4,4 % de las admisiones hospitalarias se deben a IM. El Boston Collaborative Program detectó un 4,3 % de reacciones adversas en más de 83 000 exposiciones a medicamentos y el 6,5 % de las mismas fueron por IM adversas.

Existen diferentes factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que se produzca la IM:

- Polifarmacia, mientras más medicamentos sean usados en un paciente, mayor el riesgo.
- Ancianos.
- Pacientes críticamente enfermos.
- Daño renal, hepático o de otro órgano.
- Tratamientos prolongados para enfermedades crónicas (epilepsia, diabetes mellitus, procesos oncoproliferativos, hipertensión arterial, SIDA, cardiopatía isquemia, hipo e hipertiroidismo, otras).
- Pacientes sujetos a cirugía complicada.
- Pacientes atendidos por más de un médico prescriptor.
- Tomar medicamentos frecuentemente implicados en IM (tabla 5.20).

Tabla 5.20. Algunos medicamentos asociados con alto riesgo de interacción medicamentosa

Aminoglucósidos	Inmunosupresores (ciclofosfamida, tacrolimus)
Antiepilépticos	Levodopa
Antiarrítmicos	Litio
Agentes citotóxicos	Sulfonilureas
Contraceptivos orales	Teofilina
Digoxina	Verapamil
Glucocorticoides	Warfarina

Modificado de: Lee, A. and Stockley Drug-Drug Interactions. In: Chris, J., Van Boxtel, Budino Santoso, Ralph Edwards. International Text Books of Clinical Pharmacology. Londres-John Wiley & Sons Ltd-Londres, 2001; 211-226.

Tipos de interacciones medicamentosas

Se pueden clasificar según el tipo de sustancias involucradas y según los principales mecanismos de producción en Interacciones medicamento-medicamento, medicamento- nutrimento y medicamento-medio ambiente, siendo las primeras las más ampliamente estudiadas (tabla 5.21).

Interacciones medicamento-medio ambiente. Se producen cuando los diferentes factores del medio, incluyendo las condiciones de almacenamiento, alteran los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos. La mayoría de los fármacos son sensibles, así el calor, la humedad o la luz pueden alterar la respuesta, por ello es importante respetar las condiciones de envase y almacenamiento del productor, por ejemplo la nitroglicerina debe envasarse en frasco de color ámbar, porque la luz la inactiva. Ciertos medicamentos como cloroquina, amitriptilina, imipramina y tolbutamida pueden producir reacciones de fotosensibilidad cuando los pacientes que reciben tratamiento se exponen a la luz solar. Otros como la atropina y otros alcaloides de la belladona, reducen la tolerancia del paciente al calor, al inhibir la capacidad de reducir la temperatura corporal.

Interacciones medicamento-nutrimento. También reconocida como interacción medicamento-dieta, puede ser definida como una alteración de la farmacocinética o la farmacodinamia de un medicamento o de un elemento nutricional por la acción de un nutrimento o de un medicamento respectivamente. Es decir, los medicamentos al interferir con la absorción y distribución de muchos nutrientes y acelerar el metabolismo y la eliminación de

Tabla 5.21. Tipos de interacciones medicamentosas según las sustancias o factores involucrados y los mecanismos de producción.

Tipo de interacción	Mecanismo de producción
Medicamento-medicamento	Incompatibilidades fisicoquímicas (interacciones farmacéuticas). Alteración de la farmacocinética: - Fase de absorción - Fase de distribución - Fase de metabolismo - Fase de eliminación Alteración de la farmacodinamia: - Sinergismo - Antagonismo
Nutrimiento-nutrimiento	Medicamento-nutrimiento - Alteración de farmacocinética y farmacodinamia del nutrimento por el fármaco. Nutrimiento-medicamento - Alteración de farmacocinética y farmacodinamia del fármaco por el nutrimento. Estado nutricional-medicamento.
Medicamento-medio ambiente	Temperatura ambiental-medicamento. Luz-medicamento. Humedad-medicamento.

otros, pueden provocar una alteración del equilibrio nutricional de las personas. Por otra parte, los nutrientes pueden interferir la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos, que pueden inducir efectos exagerados y perjudiciales, así como una disminución o pérdida del efecto que determina un fracaso terapéutico. Pueden clasificarse en 3 grupos:

1. Interacción medicamento-nutrimiento, que es la influencia de los medicamentos sobre el aprovechamiento de los nutrientes (tabla 5.22).
2. Interacción nutrimento-medicamento, influencia de los alimentos sobre la acción de los fármacos (tabla 5.23).
3. influencia del estado nutricional sobre la acción de los medicamentos, los individuos mal nutridos aumentan la susceptibilidad a los eventos adversos de los medicamentos (tabla 5.24).

Interacciones medicamento-medicamento. Las interacciones que se producen entre fármacos se producen por mecanismos farmacéuticos, farmacocinéticos y farmacodinámicos. En una misma interacción puede haber más de un mecanismo involucrado.

Interacciones farmacéuticas. Se producen por incompatibilidades de tipo físico-química, que impiden mezclar 2 o más fármacos en una misma solución, o un fármaco con una solución para infusión. Los servicios de farmacia son indispensables para establecer y preparar correctamente las soluciones, así como el personal de enfermería, el cual debe evitar hacer mezclas de medicamentos o soluciones por la posibilidad de este tipo de interacción o buscar la información apropiada, ya que existen muchos ejemplos descritos y que provocan consecuencias adversas (tabla 5.25).

Interacciones medicamento-medicamento por mecanismos farmacocinéticos. Pueden ocurrir durante uno o más de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, que pueden provocar cambios en las concentraciones del medicamento en el sitio de acción, con respuestas exageradas o subterapéuticas perjudiciales.

Interacciones en la fase de absorción. La mayoría de estas IM resultan en una disminución de la absorción, más que el aumento de la misma. Dado que la absorción depende de varios factores, diferentes mecanismos la pueden explicar (tabla 5.26).

Interacciones en la fase de distribución. El principal mecanismo que la produce constituye un desplazamiento del fármaco de su unión a proteínas plasmáticas, de forma que el medicamento que es desplazado (objeto de la interacción) aumenta sus concentraciones libres, que son las activas y con esto provoca efectos indeseables. En el pasado se le atribuyó mucha importancia, después de estudiarlas más profundamente se determinó que son de poco valor para producir IM clínicamente significativas, debido a que un aumento de las concentraciones libres del medicamento se acompaña de un incremento en el metabolismo y la excreción, que contrarrestan las concentraciones picos producidas por el desplazamiento. Se deduce que las concentraciones incrementadas son transitorias y pueden tener repercusión para productos farmacéuticos que provocan efectos indeseables agudos como los hipoglicemiantes orales y los anticoagulantes orales, que pueden ser desplazados por fenilbutazona, salicilatos, sulfonamidas y otros compuestos.

Tabla 5.22. Interacciones medicamento-nutrimiento y sus efectos potenciales.

Medicamento	Nutrimiento afectado	Posible mecanismo	Efecto
Anorexígenos del estado (fentermina, dexfenfluramina, dextroanfetamina)	Todos	No absorción por anorexia	Pérdida de peso, alteración nutricional
Metotrexato Primetamina Trimetoprim	Ácido fólico	Inhibición de la dihidrofolato reductasa	Anemia megaloblástica, citopenia
Metformin	Cianocobalamina	Disminuye absorción	Anemia megaloblástica
Corticosteroides	Calcio	Disminuye transporte de calcio y síntesis de vitamina D	Trastornos óseos
Diuréticos	Zn ²⁺ , Ca ²⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺	Aumenta eliminación	Alteraciones electrolíticas
Isoniacida	Pirodoxina	Formación de complejos no absorbibles	Neuropatía periférica, alteraciones psiquiátricas.
	Vitamina D	Inducción enzimática	Osteopenia
Laxantes	Vitaminas liposolubles, Ca ²⁺	Mala absorción	Osteomalacia
Levodopa	Piridoxina	Formación de complejos	Neuropatía periférica
Antimicrobianos de amplio espectro	Vitamina K	Disminuye síntesis de protrombina	Hemorragias

Tabla 5.23. Interacciones nutrimento-medicamento y sus efectos potenciales.

Nutrimiento	Medicamento afectado	Posible mecanismo	Efecto
Leche y derivados lácteos	Tetraciclina, ciprofloxacina	Formación de complejos no absorbibles	Disminución del efecto
Comidas	Paracetamol ASA Fenobarbital Ampicilina Tetraciclina	Disminuye absorción	Retrasa inicio de efecto
Alimentos grasos	Griseofulvina	Aumenta absorción	Aumenta efecto
Dieta pobre en proteínas	Fenitoína Warfarina	Disminuye sitios de unión Aumenta fracción libre del fármaco	Aumenta efecto
Jugo de toronja	Nifedipina, felodipina, propranolol, ciclosporina, atorvastatina	Inhibe metabolismo del primer paso por el hígado	Aumentan los efectos
Alimentos ricos en tiramina (vinos, cervezas, queso, hígado de res, chorizo, pescado ahumado, habas, otros)	Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y procarbina	Liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas	Elevación de presión arterial
Café y dietas ricas en sodio	Litio	Aumenta excreción	Disminuye efecto
Dieta rica en fibras	ADT	Disminuye absorción	Disminuye efecto

ASA: ácido acetilsalicílico; ADT: antidepresivos tricíclicos.

Tabla 5.24. Interacciones estado nutricional-medicamento.

Estado nutricional	Medicamento afectado	Efecto sobre el aclaramiento del medicamento
Kwashiorkor	ASA Paracetamol Penicilina G Isoniacida Cloroquina Gentamicina	Disminuye
Menos del 60 % del peso normal para la edad	Cloranfenicol Sulfadiacina	Disminuye
Malnutrición	Tetraciclina Rifampicina Cloroquina Sulfadiacina Fenilbutazona	Aumenta

Interacciones en la fase de metabolismo. La mayoría de las IM clínicamente importantes involucran alteraciones en la velocidad del metabolismo de los fármacos afectados. El hígado es el principal sitio biotransformador del organismo. El metabolismo se efectúa por dos procesos principales, reacciones de fase I (oxidación, hidrólisis, reducción) y de fase II (conjugación). Las reacciones de oxidación involucran al citocromo P-450 (CP-450), un complejo sistema enzimático, que es una superfamilia de proteínas, cuya síntesis está controlada genéticamente. Existen muchas isoformas de estas enzimas que se agrupan en cuatro subfamilias, pero las CYP1, CYP2 y CYP3 son responsables del metabolismo del 90 % de los medicamentos más comúnmente usados. Dentro de estas subfamilias, las isoformas más importantes son CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4. La actividad de dichas enzimas están moduladas genéticamente por enfermedades y por otros factores (edad, sexo, nutrición, origen étnico, alcohol, tabaco), lo que explica la gran variabilidad interindividual de las IM por alteración del metabolismo.

La importancia de estas enzimas para las IM en esta fase, es que un inhibidor o un inductor, afectará selectivamente a un tipo de isoenzima, tal es el caso del omeprazol, que inhibe el metabolismo de los medicamentos que lo hacen por la subfamilia CYP2C y no afectan la subfamilia CYP1A (metaboliza teofilina), CYP2D (propranolol) o CYP3A (ciclosporina).

La inducción enzimática se desarrolla a partir de las dos semanas de iniciada la administración y varía en dependencia de la dosis y las características del fármaco inductor. El efecto persiste por un período

similar a la duración del medicamento inductor. Los medicamentos con mayores potenciales inductores y usados frecuentemente en clínica incluyen la carbamazepina, difenilhidantoína, fenobarbital y rifampicina. La inducción enzimática conduce generalmente a una disminución del efecto farmacológico del fármaco objeto de la IM, excepto si existen metabolitos activos. Por ejemplo, el efecto de la warfarina disminuye al administrarse con fármacos inductores de la isoenzima CYP2C9 como carbamazepina, difenilhidantoína, fenobarbital y rifampicina; la eficacia de los anticonceptivos decrece con troglitazona, un inductor de la CYP3A4 y la eficacia hipolipemiente de la sinvastatina se reduce por difenilhidantoína al interactuar con el CYP3A4.

La inhibición enzimática provoca una disminución del metabolismo del fármaco objeto de la IM, que aumenta de la respuesta, se prolonga el efecto y se incrementa el riesgo de efecto indeseable. La inhibición se inicia mucho más rápido que el de la inducción, para medicamentos que tienen un tiempo de vida media corto como la rifampicina, los efectos se pueden apreciar dentro de las 24 h de iniciada la administración del agente inhibidor. Las consecuencias de la interacción se observan más tardíamente para aquellos productos con semivida de eliminación más prolongada. La significación clínica de la inducción enzimática depende de las dosis empleadas de los fármacos implicados, de las características farmacocinéticas del medicamento afectado y del paciente. La IM por depresión de metabolismo afecta más a medicamentos con estrecho margen de seguridad como teofilina, aminoglucósidos, ciclosporina, anticoagulantes orales, difenilhidantoína. Un medicamento puede inhibir más de una enzima, como la eritromicina que inhibe, las isoformas CYP1A (metabolizan teofilina) y CYP3A4 (astemizol, terfenadina, cizaprida, triazolam). Numerosos fármacos son inductores e inhibidores de las diferentes isoformas (tabla 5.27).

Interacciones en la fase de eliminación. Ocurre principalmente a nivel del riñón y se produce por 3 mecanismos fundamentales (tabla 5.28). Las interacciones por cambios del pH renal son de menor importancia clínica, porque la mayoría de los medicamentos bases y ácidos débiles se biotransforman a nivel hepático. Las alteraciones en la secreción tubular activa, se producen porque los fármacos compiten por el mismo sistema excretor, con la no eliminación del perdedor y su acumulación con riesgo de efecto adverso. El flujo sanguíneo renal es controlado parcialmente por las prostaglandinas (Pgs) vasodilatadores, si se administran dos fármacos y uno de ellos es inhibidor de la síntesis de Pgs, como los analgésicos no esteroideos, provocará la acumulación del otro que se elimina por vía renal activo.

Tabla 5.25. Interacciones farmacéuticas.

Fármaco inductor	Fármaco objeto	Efecto	Observación
Dextrosa 5 %	Fenitoína	Precipita	Administrar en Solución salina fisiológica 0,9 %
Succinilcolina Anestésicos generales (pancuronio, atracurio, otros)	Tiopental	Precipita	No mezclar
Solución salina fisiológica 0,9 % y otras soluciones con electrolitos	Anfotericin B	Precipita	Administrar en dextrosa 5 %
Hidrocortisona	Penicilina Heparina Kanamicina	Inactivan	Evitar mezclar en la misma jeringuilla
Dispositivos plásticos	Nitroglicerina	Inactiva	Evitar jeringuillas plásticas
Gentamicina	Carbenicilina	Se inactivan ambos	Evitar mezclar en la misma jeringuilla
Penicilina	Fenitoína	Se inactivan ambos	Evitar mezclar en la misma jeringuilla
Insulinas de acción intermedia o prolongada con zinc o protamina	Insulina cristalina	Retrasa inicio de acción de la insulina de acción rápida	Evitar coadministración subcutánea concurrente
Soluciones con lactato o glucosa	Ampicilina	Precipita	Evitar mezclar
Medicamentos ácidos: atracurio, dobutamina, atropina, cloruro de potasio, dopamina, haloperidol, droperidol, manitol, midazolam, morfina, noradrenalina, nitroglicerina	Medicamentos básicos: insulina, propofol, heparina, fenitoína, barbitúricos, bicarbonato, dexametasona, furosemida	Labilidad de ambos compuestos por diferente pH.	No mezclar, no coincidir en la misma luz intravenosa, al menos que la solución esté tamponada

Tabla 5.26. Mecanismos de las interacciones medicamento-medicamento en la fase de absorción.

Fármaco inductor	Fármaco objeto	Mecanismo	Absorción
Antiácidos Antagonistas H ₂ IBP	Ketoconazol Itraconazol	Cambios de pH gastrointestinal	
Antiácidos	Azitromicina Quinolonas Rifampicina Tetraciclina	Formación de complejos no absorbibles	
Colestiramina	Digoxina Tiroxina Warfarina	Formación de complejos no absorbibles	
Metoclopramida	Ciclosporina Diazepam Litio Paracetamol Contraceptivos hormonales	Cambios de la motilidad gastrointestinal	
Anticolinérgicos	Diazepam Levodopa Paracetamol	Cambios de la motilidad gastrointestinal	
Cisplatino	Fenitoína	Efectos tóxicos gastrointestinales	*
Antimicrobianos de amplio espectro	Digoxina	Destrucción de la flora normal	
	Contraceptivos hormonales		**

= aumenta = disminuye

* = aumenta niveles sanguíneos ** = disminuye circulación enterohepática

Tabla 5.27. Interacciones medicamento-medamento en fase de metabolismo. Lista parcial de fármacos que inducen o inhiben significativamente el metabolismo mediado por P450 en humanos.

Familia CYP inducida	Inductores importantes	Fármacos con metabolismo inducido
1A2	Benzopireno del tabaco. Carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, omeprazol	Acetaminofen, clozapina, haloperidol, teofilina, ADT, (R)-warfarina
2C9	Fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina	Barbitúricos, cloranfenicol, doxorubicina, ibuprofeno, fenitoína, clorpromazina, esteroides, tolbutamida, warfarina
2C19	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.	ADT, fenitoína, topiramato, (R)-warfarina
2E1	Etanol, isoniácida	Acetaminofen, etanol, halotano
3A4	Barbitúricos, carbamazepina, corticosteroides, efavirenz, fenitoína, rifampicina, troglitazona	Antiarrítmicos, antidepresivos, antifúngicos azoles, benzodiazepinas, BCC, ciclosporina, doxorubicina, efavirenz, eritromicina, estrógenos, inhibidores de proteasas del HIV, paclitaxel, IBP, estatinas, inhibidores de la rifabutina, rifampicina, sildenafil, IRSS, tamoxifeno, citostáticos derivados de la vinca
Familia CYP inducida	Inductores importantes	Fármacos que el metabolismo es inhibido
1A 2	Cimetidina, fluoroquinolonas, jugo de toronja, macrólidos, isoniácida, zileuton	Acetaminofen, clozapina, haloperidol, teofilina, ADT, (R)-warfarina
2C9	Amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, isoniácida, metronidazol, IRSS, zafirlukast	Barbitúricos, cloranfenicol, doxorubicina, ibuprofeno, fenitoína, clorpromazina, esteroides, tolbutamida, warfarina
2C19	Omeprazol, IRSS	Fenitoína, topiramato, (R)-warfarina
2D6	Amiodarona, cimetidina, quinidina, IRSS	Antidepresivos, flecaínida, lidocaína, mexiletina, opioides
3A 4	Amiodarona, antifúngicos azoles, cimetidina, claritromicina, eritromicina, ciclosporina, fluoroquinolonas, jugo toronja, inhibidores de proteasas del HIV, metronidazol, quinina, IRSS, tacrolimus	Antiarrítmicos, antidepresivos, antifúngicos azoles, benzodiazepinas, BCC, ciclosporina, delavardina, doxorubicina, efavirenz, eritromicina, estrógenos, inhibidores de proteasas del HIV, nefazadona, paclitaxel, IBP, inhibidores de la rifabutina, rifampicina, ildenafil, IRSS, tamoxifeno, trazadota, citostáticos derivados de la vinca.

Tabla 5.28. Mecanismo de producción de las interacciones medicamento-medamento en fase de eliminación.

Fármaco inductor	Fármaco objeto	Mecanismo	Eliminación
Bicarbonato de sodio (alcalinización de orina)	Salicilatos Sulfonamidas fenobarbital	Cambios de Ph urinario	
Ácido acetilsalicílico	Anfetaminas	Cambios de Ph urinario	
Probenecid	Penicilinas	Alteración de la excreción tubular activa	
AINE Salicilatos	Metotrexate	Alteración de la excreción tubular activa	
Indometacina AINE	Litio	Cambio del flujo sanguíneo renal	

= aumenta = disminuye

Interacciones medicamento-medicamento por mecanismos farmacodinámicos. Generalmente se producen por efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos entre los productos que participan en la IM, al actuar sobre el mismo sitio receptor o sistema fisiológico.

Las IM por antagonismo se producen porque un fármaco agonista sobre un determinado receptor, interactúa con otro fármaco antagonista, el que impide la acción del agonista por diferentes mecanismos que producen el efecto contrario del fármaco estimulante del receptor. Por ejemplo, el salbutamol agonista de receptores Beta-2 adrenérgicos, es antagonizado por el betabloqueador propranolol, que precipita broncoespasmo. No siempre se producen efectos indeseados por antagonismo como es el efecto terapéutico del antagonista naloxona en el tratamiento de la dependencia por morfina.

La IM por sinergismo puede ser consecuencia de efectos aditivos (efecto resultante de la sumatoria de los efectos de los fármacos involucrados) o por potenciación (el efecto resultante es mayor que la simple suma de los efectos de los fármacos involucrados), como el cotrimoxazol, cuya acción antibacteriana es mucho mayor que el trimetopim y el sulfametoxazol. Tal distinción resulta difícil de hacer en la práctica clínica y se utilizan indistintamente ambos términos para señalar este tipo de IM farmacodinámica.

Como consecuencia de esta interacción se pueden producir efectos indeseables, tal es el caso de los sangrados por warfarina inducido por AINE, hiperpotasemia con IECA y espironolactona o asistolia y bradicardia por verapamil y beta bloqueadores, que pueden poner en peligro la vida del paciente cuando se administran por vía parenteral.

Son muchas las IM que potencialmente pueden ocurrir y aunque son poco comunes las de significación clínica, los profesionales sanitarios las deben tener presente, siempre que se administran 2 o más medicamentos de forma conjunta. Para poderlas detectar y evitar, hay que buscar información al respecto en fuentes confiables como el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba y otras (www.bnf.org), así como vigilar las características más vulnerables para que las mismas se produzcan, por ello debemos estar alertas ante los factores de riesgo para las IM dados por: edad mayor de 60 años, enfermos críticos, pacientes con daño renal o hepático, la polifarmacia, emplear medicamentos de estrecho margen de seguridad o el empleo de los que son inhibidores o inductores del metabolismo hepático. Además, las IM producidas por

mecanismos farmacodinámicos se pueden predecir y evitar conociendo las características farmacológicas de los medicamentos involucrados.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

La enfermera o el enfermero tienen un rol muy importante en la detección y atención a pacientes con efectos indeseados a los medicamentos. Su labor se pone de manifiesto como se expresa a continuación.

Valoración

- Interrogar al paciente sobre el padecimiento de enfermedades y el uso de medicamentos que puedan conllevar a interacciones medicamentosas o reacciones adversas.
- Evaluar estado nutricional, función hepática y renal del paciente, con el propósito de predecir el riesgo potencial de una interacción medicamentosa o reacción adversa.
- Identificar las reacciones adversas que pueda sufrir el enfermo como consecuencia de la aplicación de medicamentos, mediante una anamnesis farmacológica (medicamentos usados desde hace 3 meses a la fecha, qué usa actualmente, motivo de uso, dosis, intervalo y vía de administración, tiempo de uso, sintomatología, desde cuándo la presenta, factores que aumentan o disminuyen la intensidad del cuadro, enfermedades concomitantes, exposiciones anteriores al fármaco o a otro compuesto similar, etc.).

Intervención

- Preparar los recursos necesarios para tratar las reacciones adversas graves y moderadas.
- Cumplir con las indicaciones médicas para tratar los efectos indeseados a fármacos.
- Clasificar las reacciones adversas según su perfil clínico-epidemiológico y gravedad.
- Actuar según el tipo de reacción adversa. Si es de tipo B detendrá el tratamiento, solicitará asistencia médica inmediata y advertirá al paciente que no podrá ponerse en contacto nuevamente con el medicamento o fármacos similares. Si es de tipo A, alertará al médico para una disminución de la dosis o cambio de medicamento y vigilará el comportamiento del paciente después de esa medida.

- Reportar la reacción adversa al sistema nacional de Farmacovigilancia, mediante el llenado correcto de la boleta de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamento (modelo 33-36-1 del Ministerio de Salud Pública).

Educación paciente-familia

- Educar al paciente sobre el riesgo de efectos indeseados asociados al uso de fármacos, al brindar información sobre los más frecuentes y graves que pueden aparecer, así como qué hacer si aparecen.

Evaluación

- Evaluar respuesta ante las acciones realizadas para tratar la interacción o la reacción adversa.
- Modificar el plan de acción en caso necesario.

Bibliografía

- Arquedas, J.A. (2005): Actualización Farmacoterapéutica; interacciones medicamentosas. Actualización Médica Periódica, 52:1-5.
- Briggs, G.G., R.K. Freeman, S.J. Yaffe (2002): Drug in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. Willims and Wilkins, Filadelfia, 6 ta. Ed., 1220 pp.
- De Cos, M.A. y J. Florez (1998): Reacciones adversas a los medicamentos. En Farmacología humana (Florez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A., eds.), Masson, Barcelona, 3ra Ed., pp. 155-164.
- Debesa García, F., G. Jiménez López, T. Bastanzuri, J. Ávila, B. González, *et al.* (2004): Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año 2003, Revista Cubana de Farmacia, 38 (3): 1-1.
- Edwards, R. (1997): Pharmacological Basis of Adverse Drug Reactions. En Avery's Drug Treatment (Speight TM, Holford NHG, eds.), Adis International, Barcelona, 4ta Ed., pp. 261-300.
- Edwards, R. (2001): Adverse Drug Reactions. En International Text Books of Clinical Pharmacology (Van Boxtel, C.J., Santoso, B., Edwards, R., eds.), John Wiley & Sons Ltd, Londres, pp. 195-209.
- Gámez Lara, B. (2002): Interacción fármaco-nutrimiento; revisión bibliográfica [inédito], tesis de diplomado, Instituto de Higiene y Epidemiología, La Habana, Cuba.
- Jiménez López, G., F. Debesa García, B. González Delgado, J. Ávila Pérez y J. Pérez Peña (2006): El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Revista Cubana de Farmacia, 40 (1), ISSN 0034-7515.
- Lee, A. y Stockley, I.H. (2001): Drug-Drug Interactions. En International Text Books of Clinical Pharmacology (Van Boxtel, C.J., Santoso, B., Edwards, R., eds.), John Wiley & Sons Ltd, Londres, pp. 211-226.
- Organización Mundial de la Salud (2001): Vigilancia de la Seguridad de los medicamentos. Guía de instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia. Uppsala Monitoring Center, Ginebra, pp. 21-24.
- Organización Mundial de la Salud (2004): La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 9:1-5.
- Pinnell, L.M. (1996): Drug interaction. En Nursing Pharmacology. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 56- 68.
- Poirier, T.I. y Maher R.L. (2002): Adverse Drug Reactions. En Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Swarbrick, J. y Boylan, J.C., eds.), Marcel Dekker Inc., New York, pp. 34-45.
- Rabadán, M.T., M.J. Florez, J. Calluela, M.M. Cevidades, R. Valvuela *et al.* (2002): Interacciones medicamentosas en la administración de fármacos dentro del proceso de enfermería. Enfermería Global, 1: 1-22.
- Wiffen, P., J. Edwards D'Phil y A. Moore (2002): Adverse drug reactions in hospital patients; a systematic review of the prospective and retrospective studies. Bandolier Extra, pp. 1-15.

Parte II

Fármacos para las enfermedades producidas por agentes biológicos

Capítulo 6

Generalidades de antimicrobianos. Antibacterianos

Dra. María de los Ángeles Peña Machado

Las infecciones son enfermedades transmisibles, su causa determinante es un agente biológico (bacterias, virus, hongos, protozoarios) o sus toxinas, que pueden transmitirse de un reservorio a un hospedero susceptible. Las infecciones se transmiten como resultado de un proceso o cadena epidemiológica

que incluye varias etapas: *agente causal* - *reservorio* - *puerta de salida* - *vía de transmisión* - *puerta de entrada* - *hospedero susceptible*; al interrumpir esa cadena en el eslabón más débil o más económico se puede evitar la transmisión de estas enfermedades (Fig. 6.1).

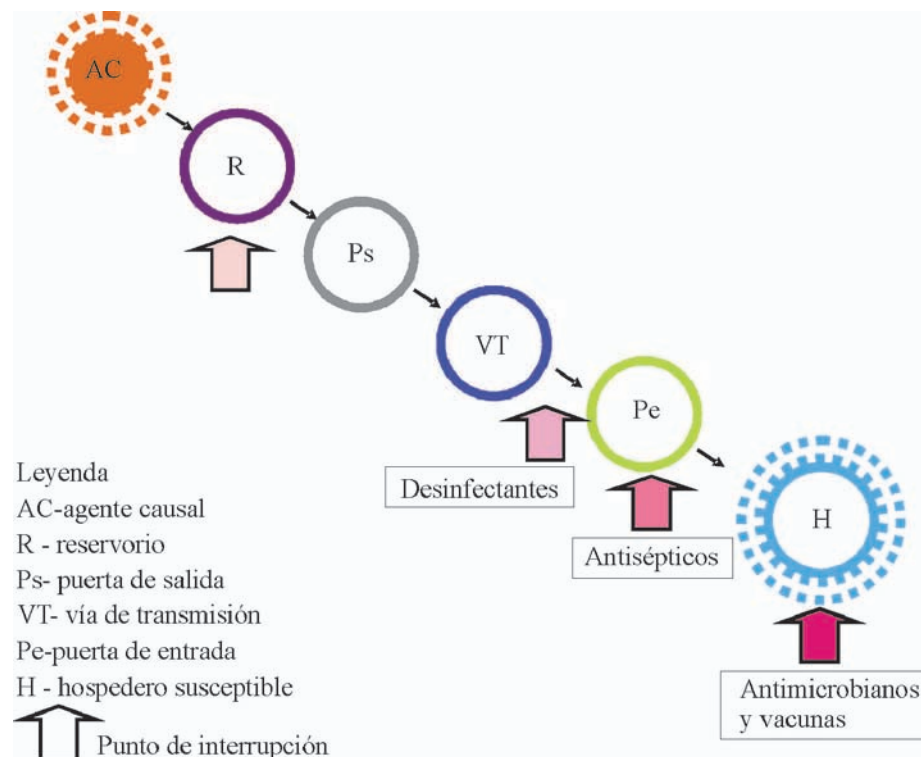


Fig. 6.1. Cadena de transmisión de las enfermedades infecciosas.

Antes de comenzar el tema de la farmacología de los antimicrobianos, es conveniente abordar algunos aspectos fundamentales que están relacionados con las infecciones, su prevención y su tratamiento:

- Una gran variedad de microorganismos pueden contaminar a los objetos inanimados, la superficie de la piel y las mucosas y si son patógenos pueden causar infecciones.
- A veces el agente infeccioso (*N. meningitidis*, *S. typhi*., *V. cholerae*) puede penetrar y multiplicarse dentro del hospedero sin producirle signos ni síntomas de la enfermedad que suelen provocar en otros pacientes, convirtiéndolo en portador asintomático.
- Aún en ausencia de signos clínicos o microbiológicos de infección, los antimicrobianos pueden estar correctamente indicados por el personal médico antes que se manifieste la enfermedad, con fines preventivos (quimioprofilaxis).
- En ocasiones, a pesar de que el proceso infeccioso se ha desarrollado en el huésped, puede no estar justificada la indicación de estos fármacos, por ejemplo: si la infección es viral.
- Antes de empezar el tratamiento con antimicrobianos, se deben obtener las muestras de sangre, orina, esputo etc., para realizar los diferentes estudios de laboratorio que permitan identificar y cultivar al agente etiológico y conocer su sensibilidad in vitro por medio del antibiograma.
- En algunas situaciones se requieren medios de cultivo específicos (*Rickettsia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, muchos tipos de virus, micobacterias, etc.). En otras, se pueden utilizar una serie de pruebas inmunológicas con el fin de detectar antígenos microbianos que no son tan sensibles o específicas como el cultivo, pero se obtienen los resultados con mayor rapidez.
- Muchas veces se ignora con exactitud el agente causal en el momento de comenzar el tratamiento de estos fármacos, porque no es posible realizar los estudios o porque no puede esperarse por los resultados.
- Si posteriormente se aísla e identifica el microorganismo y fuera preciso, se modifica el tratamiento iniciado de forma empírica para pasar a un tratamiento específico.
- Los antipiréticos, al suprimir la fiebre, pueden ocultar un fracaso terapéutico.
- Algunas enfermedades infecciosas pueden prevenirse con la administración de vacunas.

El personal de enfermería tiene una participación importante en todos los aspectos relacionados con las enfermedades infecciosas, desde la prevención de la exposición y diseminación del agente patógeno, hasta la monitorización del tratamiento.

Prevención y tratamiento de las infecciones.

En el ámbito de la prevención de infecciones se ha planteado que el agua, el jabón y el sentido común son los mejores, ya que constituyen una medida elemental, eficaz e inocua, antigua pero vigente, que se debería aplicar rutinariamente, pero diversos estudios revelan que el personal hospitalario (médicos y enfermeras) no la cumple adecuadamente.

Numerosos agentes pueden ser utilizados para destruir o impedir el crecimiento y multiplicación de los microorganismos. Según su naturaleza, éstos se pueden clasificar en físicos (calor húmedo o seco, la incineración, la filtración y las radiaciones), o químicos, estos últimos se agrupan en dependencia de que posean o no toxicidad selectiva, es decir, si al ejercer su acción sobre el o los microorganismos patógenos son capaces de dañar o irritar a la célula del hospedero o de afectar los materiales a esterilizar.

En la tabla 6.1 se muestra la clasificación de las sustancias capaces de destruir o impedir el crecimiento y multiplicación de los microorganismos.

Tabla 6.1. Clasificación de las sustancias capaces de destruir o impedir el crecimiento y multiplicación de los microorganismos.

Sustancia	Característica
Los desinfectantes, sustancias usadas para matar microorganismos sobre objetos inanimados, pero que resulta tóxico para ser aplicado directamente en los tejidos. Los antisépticos son desinfectantes que pueden ser utilizados sobre la piel y, en casos especiales, sobre las mucosas.	Carecen de toxicidad selectiva
Los antimicrobianos son sustancias de origen natural, sintético o semisintético (antibióticos y quimioterápicos) que se pueden usar por vía sistémica* en la prevención o el tratamiento de las enfermedades infecciosas.	Poseen toxicidad selectiva

*Esto es posible porque las células de los agentes infecciosos poseen diferencias estructurales y funcionales con las del hospedero.

Los desinfectantes poseen una acción letal rápida, su espectro antimicrobiano es amplio, son letales para bacterias, hongos y virus. Para facilitar la acción y lograr su eficacia es necesario la limpieza previa con agua y jabón, no obstante tienen efecto en sustancias orgánicas como la sangre, esputo etc. y pueden penetrar en fisuras o cavidades estrechas.

Todos estos productos pueden ser empleados en hospitales, pero deben ser utilizados correctamente siempre que otros medios no sean posibles o cuando se carece de otros recursos, como por ejemplo artículos desechables.

Los antisépticos y desinfectantes más utilizados son:

- Fenoles y derivados: fenol, lisol, hexaclorofeno, este último tiene un efecto acumulativo si se utiliza diariamente.
- Alcoholes: etanol, alcohol isopropílico y propílico, la acción sobre las esporas es nula.
- Halógenos: cloro para purificar el agua y agentes cloróforos como hipoclorito de sodio. Se deben usar concentraciones más elevadas en superficies no limpias con materia orgánica, las diluciones obtenidas de hipocloritos deben conservarse en recipientes oscuros. Con relación al yodo y los iodóforos como la tintura de yodo y la povidona yodada, antes de utilizarlos debe explorarse antecedentes de hipersensibilidad.
- Aldehídos: formaldehído, el óxido de etileno, el glutaldehído, son eficaces, pero su empleo debe reservarse para aplicaciones especiales debido a su toxicidad.

- Iones de metales pesados: sales de mercurio como la merbromina y el timerosal se usan en bajas concentraciones y son menos tóxicos. Otras como las sales de plata (nitrato al 1 % prevención de la oftalmía gonocócica del recién nacido, al 5 % en quemaduras), el cobre y el zinc (como fungicidas).
- Compuestos amonio cuaternarios: el cloruro de benzalconio, el cetablon y la cetrimida. Éstos son detergentes catiónicos.
- Agentes oxidantes: el peróxido de hidrógeno tiene una acción breve y poco potente.
- Otros: clorhexidina, útil como limpiador de la piel (antisepsia quirúrgica o en heridas) y como enjuague bucal, su aplicación repetida tiene efecto acumulativo.

Pueden clasificarse en amplio espectro que incluye a los alcoholes, a los derivados yodados y clorados y al peróxido de hidrógeno y de espectro reducido como la clorhexidina, los mercuriales orgánicos, los derivados de la plata y los detergentes catiónicos.

Estas sustancias ejercen su acción:

- Alterando la estructura y función (los mecanismos de permeabilidad selectiva) de las membranas celulares de los microorganismos. Ej. fenoles y derivados, compuestos amonio cuaternarios.
- Desnaturalizando, precipitando u oxidando las proteínas, inactivando enzimas. Ej. alcoholes, halógenos, aldehídos, iones de metales pesados.

Las indicaciones para el uso de los antisépticos se muestran en la tabla 6.2.

Tabla 6.2. Indicaciones para el uso de los antisépticos.

Piel intacta	
Lavado convencional de manos y del paciente.	Jabón líquido
Inyecciones i.m. o s.c.	
Desinfección de las manos.	Alcoholes
Lavado preoperatorio de las manos y del paciente.	
Lavado de genitales para cateterismo urinario.	Solución jabonosa de yodopovidona o clorhexidina
Punción venosa o arterial.	
Biopsias.	
Desinfección del campo operatorio.	Solución alcohólica de yodopovidona o clorhexidina alcohol yodado
Piel dañada	
Heridas, úlceras y quemaduras pequeñas.	Cloramina, solución acuosa o gel de yodopovidona o clorhexidina
Heridas sucias pequeñas	Solución jabonosa de yodopovidona o clorhexidina
Impregnación de apósitos	Gel yodopovidona o clorhexidina

Como se refleja en el cuadro 6.1, los antimicrobianos se pueden agrupar de acuerdo a su estructura química.

Cuadro 6.1. Clasificación de los antimicrobianos de acuerdo a su estructura química.

aminociclítolos	macrólidos
aminoglucósidos	nitroimidazoles
betalactámicos	nitrofuranos
cetóolidos	nucleótidos antivirales
diaminopiridinas	oxazolidinonas
estreptograminas	polienos
fenicoles	polipéptidos
fosfomicinas	quinolonas
fusidanos	rifamicinas
glicopéptidos	sulfonas
licosamidas	sulfonamidas
imidazoles	tetraciclinas

Para entender el mecanismo de acción de estos fármacos se debe recordar que el crecimiento y la multiplicación microbiana requiere de la formación de estructuras bioquímicas complejas como proteínas, ácidos nucleicos que en su mayor parte son sintetizados por la propia célula. El ADN es la plantilla o modelo para su autorreplicación y para formar el ARN y éste es fundamental para la síntesis de proteínas, tam-

bién se produce la síntesis del péptido glican en la pared bacteriana, responsable de su fortaleza, que ha sido comparada con una red protectora.

Los antimicrobianos, para ejercer su acción, deben interactuar con diferentes sitios diana o blancos de la célula bacteriana, la importancia de la estructura o la función mediada por el blanco, determina su poder bactericida o bacteriostático (tabla 6.3 y Fig. 6.2).

Se consideran *bacteriostáticos* los que impiden el crecimiento y multiplicación de los microorganismos, reduciendo su población de forma que puede ser controlada por el sistema inmune del huésped o *bactericidas* cuando provocan la muerte de la bacteria, serían virucidas en el caso de los virus o fungicidas para los hongos.

En la práctica, esta división es relativa ya que los bacteriostáticos pueden ser bactericidas a elevadas concentraciones.

Cuando el agente patógeno es especialmente virulento (*Neisseria meningitidis*), deben seleccionarse antimicrobianos bactericidas aún en pacientes inmunocompetentes, esto se cumple también para microorganismos poco agresivos que están causando infección en pacientes inmunocomprometidos.

Tabla 6.3. Farmacodinamia de los antimicrobianos.

Proceso afectado en la célula	Familia de antimicrobiano	Sitio de acción	Efecto
Síntesis del péptido glican en la pared bacteriana.	bacitracina	portador lipídico	bactericida
	glicopéptidos	terminal D-ala-D-ala del pentapéptido	bactericida
	betalactámicos	PUP (transpeptidasa)	bactericida
Permeabilidad de la membrana citoplasmática	polimixina b y colistina, antimicóticos poliénicos	fosfolípidos	bactericida
Replicación del ADN	quinolonas	girasa del ADN	bactericida
Transcripción	rifamicinas	ARN polimerasa de pendiente del ADN	bactericida
Traducción y síntesis proteica a nivel ribosomal	aminoglucósidos	subunidad 30s	bactericida
	tetraciclinas, aminociclítolos, macrólidos, fenicoles, lincosamidas, estreptograminas, fusidanos	subunidad 50s	bacteriostático
Síntesis del ácido fólico	sulfonamidas trimetoprim	dihidropteroico sintetasa dihidrofolato reductasa	bacteriostático bacteriostático

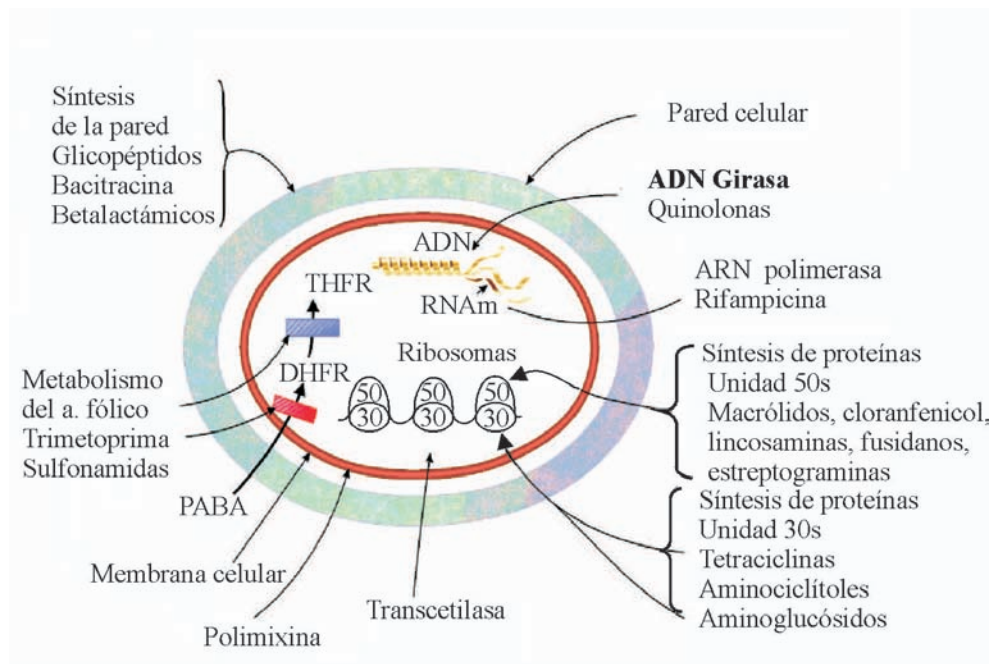


Fig. 6.2. Diana de acción de los antimicrobianos.

El sistema inmune del huésped contribuye a eliminar el proceso infeccioso, excepto si el paciente está inmunodeprimido, a diferencia de lo que ocurre in vitro. Cuando los mecanismos de defensa del huésped están deteriorados, el paciente no solo es más susceptible de infectarse, sino que además la evolución suele ser tórpida. La contribución inmunológica humoral y celular del huésped es fundamental, un microorganismo patógeno poco agresivo puede ser desbastador en un paciente con inmunodepresión.

Espectro antimicrobiano. Cuando se habla de espectro significa que ese fármaco ejerce su acción sobre un grupo de microorganismos o agentes causales de enfermedades infecciosas, de ahí que estos medicamentos pueden agruparse en antimicrobianos de espectro amplio, intermedio o reducido.

En algunos considerados de “espectro reducido” puede incluir uno o más microorganismos fuera del grupo sobre el cual actúa el antimicrobiano, por ejemplo la *Neisseria gonorrhoeae* y la *Neisseria meningitidis* pueden ser tratados con bencilpenicilina, el *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) con los aminoglucósidos.

Algunas bacterias como la *Pseudomona* sp son sensibles a muy pocos antimicrobianos, otras como el estafilococo desarrolla rápida resistencia. En procesos

infecciosos leves no se deben usar los antimicrobianos reservados para infecciones graves, las que pueden tratarse con otros igualmente eficaces, bien tolerados, que no han desarrollado resistencia, y de menor costo.

En general, los fármacos activos in vitro son clínicamente eficaces, pero a veces la respuesta del tratamiento in vivo no se corresponde con lo esperado por los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro, ya que según el medio varían las condiciones para el desarrollo del microorganismo; in vitro la cantidad del microorganismo inoculado, concentración del antimicrobiano y el tiempo de incubación es constante. Sin embargo, in vivo estos parámetros son variables.

Otros factores que influyen in vivo son: la dosificación, farmacocinética del medicamento (absorción, distribución, concentración en líquidos y tejidos, unión a proteínas y velocidad de metabolismo o excreción), las condiciones del foco infeccioso, la presencia de interacciones con otros fármacos.

A veces, el microorganismo o agente causal está incluido en el espectro del antimicrobiano, pero la infección está localizada en un lugar del organismo donde el fármaco no alcanza las concentraciones necesarias para ejercer su efecto, o está contraindicado en el paciente a tratar y hay que seleccionar otro (tabla 6.4).

Tabla 6.4. Clasificación de los antimicrobianos según su espectro.**Principalmente contra grampositivos**

bencilpenicilinas, cefalosporinas de 1ra. generación, glicopéptidos, macrólidos, lincosamidas, rifamicinas, bacitracina, ácido fusídico

Principalmente contra gramnegativos

aminoglucósidos, monobactámicos, polipéptidos

Amplio espectro

amino, carboxi y ureidopenicilinas, cefalosporinas de 2da., 3ra. y 4ta. generación, carbapenémicos, fenicoles, quinolonas, cotrimoxazol y tetraciclinas

Anaerobios

penicilinas, carbapenémicos, fenicoles, macrólidos, lincosaminas, metronidazol

Siempre que sea posible deben utilizarse los de espectro reducido, porque mientras más amplio es el espectro, mayor es la alteración en la microflora normal y se incrementa la posibilidad de suprainfecciones.

Resistencia. La aparición, incremento y diseminación de la resistencia microbiana es un problema global que se presenta, tanto en infecciones hospitalarias, como comunitarias. Este fenómeno afecta también a los parásitos multicelulares y a las células malignas.

La resistencia se produce cuando un agente patógeno ha sufrido alguna modificación o ha adquirido nuevas propiedades que le permiten multiplicarse en presencia de un antimicrobiano al que fue sensible anteriormente. Como generalmente el fármaco se sigue utilizando, los gérmenes sensibles mueren, pero los resistentes se siguen multiplicando. Se produce una selección de cepas resistentes y su población se incrementa hasta que aparece un nuevo medicamento capaz de destruirlo. Los patógenos resistentes no son más virulentos que los sensibles, pero resultan más difíciles de eliminar.

La resistencia se considera “específica” cuando se presenta para un antimicrobiano determinado, “cruzada” si incluyen otros químicamente afines, “múltiple” cuando alcanza varios antimicrobianos, aunque no estén relacionados químicamente. Muchos microorganismos como al *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Mycobacterium tuberculosis* son multirresistentes.

Administrar dosis subterapéuticas, tratamientos innecesariamente largos, utilizar compuestos de amplio espectro cuando uno de espectro reducido puede ser

efectivo, constituyen prácticas incorrectas que favorecen la aparición de la resistencia.

En muchos países se han aplicado las políticas de antimicrobianos para usar estos fármacos correctamente y evitar la transmisión de microorganismos multirresistentes.

Cuando un nuevo antimicrobiano amenaza la supervivencia de un microorganismo, éste para sobrevivir desarrolla complejos mecanismos de resistencia, que por medio de la recombinación genética se produce la transferencia de la resistencia entre bacterias de la misma o de diferentes especies.

Las formas más comunes por las cuales los microorganismos resisten a la acción de los antimicrobianos son variadas:

- Impedir la entrada alterando la permeabilidad.
- Expulsión activa o reflujo.
- Destruirlo antes que actúe, produciendo enzimas que lo inactivan.
- Impedir la unión al sitio diana o receptor, alterando su estructura a ese nivel.
- Desarrollar una vía metabólica alternativa.

Es importante señalar que con bastante frecuencia los microorganismos utilizan simultáneamente varias modalidades de resistencia y que un antimicrobiano puede ser afectado por todos los mecanismos, aunque algunos están más diseminados que otros porque la resistencia no debe influir negativamente en las funciones esenciales de la bacteria. La opción de producir enzimas que se encargan de inactivar o destruir al fármaco, antes que interactúe con su sitio de unión en la célula bacteriana, es una de las más frecuentes.

Vía de administración, dosificación correcta y tiempo total de tratamiento. En la actualidad están disponibles diversas presentaciones para tratar las infecciones por vía parenteral u oral.

Las indicaciones del uso de la vía parenteral son:

- Infecciones graves; o que requieren elevadas concentraciones séricas (endocarditis, infecciones intravasculares, meningitis, abscesos cerebrales y otras infecciones del SNC, endoftalmítis, etc.
- Existencia de síntomas digestivos (náuseas, vómitos) u otra patología intestinal que dificulte la absorción oral.
- Pobre o nula absorción de ciertos antimicrobianos (vancomicina, aminoglucósidos, penicilinas antipseudomonas, cefalosporinas de 2da. y 3ra. generación, etc.).

Tan pronto como sea posible debe ser usada la terapia oral, para evitar riesgo de infecciones relacionadas con los dispositivos intravasculares. Además, en gran variedad de infecciones (incluidas osteomielitis, bacteriemia, etc.) se ha demostrado una eficacia del tratamiento oral similar a la del parenteral.

Con respecto a la dosificación es igualmente perjudicial el defecto que el exceso, por debajo de las mínimas el tratamiento es ineficaz y favorece la resistencia, pero si se superan las dosis máximas o cuando está comprometida la excreción del fármaco hay que hacer ajustes de dosis para evitar que se produzcan efectos indeseables o tóxicos, como ocurre en las edades extremas de la vida o en los pacientes con insuficiencia renal.

Se indican las dosis máximas no tóxicas en las infecciones graves, tejidos poco accesibles y para microorganismos sensibles con respuesta pobre a dosis mínimas; pero en las infecciones leves provocadas por microorganismos muy sensibles se administran las dosis mínimas.

El tiempo total de tratamiento puede variar en dependencia de la enfermedad infecciosa que se trate. Si no se cumple como está orientado puede conducir al fracaso o recaída, lo cual implica comenzar otro, incrementándose el costo para la institución o para el paciente.

Interacciones. Por lo general, en muchos pacientes pueden coincidir con la enfermedad infecciosa otras afecciones para las cuales también reciben un tratamiento medicamentoso, por lo tanto, existe la posibilidad de que ocurran interacciones, lo que puede modificar la acción del antimicrobiano, aumentándola o reduciéndola, o puede incrementar sus efectos adversos.

Para poder prevenirlas debemos siempre tenerlas en cuenta; por ejemplo, cuando la prescripción coincide con el consumo de bebidas alcohólicas, determinados antibióticos como cefamandol, cefoporozone, metronidazol, sulfonamidas, pueden producir una reacción tipo disulfiram (medicamento usado en el tratamiento de la deshabituación del alcoholismo), provocándole al paciente náuseas, vómitos, cefalea, confusión, disnea, sudoración y dolor abdominal.

En los casos que se utiliza la vía oral, los alimentos pueden modificar la absorción y la biodisponibilidad de ampicilina, cefalosporinas y tetraciclinas.

Cuando se administran simultáneamente las quinolonas pueden aumentar la concentración y la toxi-

cidad de la teofilina, los macrólidos la de digoxina y la de carbamazepina y el cloranfenicol la de fenitoína.

Al preparar medicamentos para la vía parenteral, no es aconsejable mezclar varios fármacos en las soluciones para infusión porque pueden inactivarse.

Sin embargo, también hay interacciones beneficiosas, como la asociación de betalactámicos a los aminoglucósidos, aunque deben ser administrados en intervalos alejados para evitar que se inactiven. Otro ejemplo a señalar es el tratamiento de la úlcera péptica causada por *H. pylori*, en el que se asocian fármacos antisecretores como el omeprazol y el subcitrate de bismuto, ya que se incrementa la eficacia de la amoxicilina, metronidazol, claritromicina y tetraciclina.

Como se vio anteriormente, existen varias formas para clasificar a los antimicrobianos, en este capítulo se considera conveniente tratarlos de acuerdo su acción bactericida o bacteriostática y a la frecuencia o grado de utilización, comenzando por los de mayor consumo.

Antimicrobianos bactericidas

Betalactámicos

Constituyen un gran grupo de antibióticos bactericidas que deben unirse a las proteínas de unión o fijadoras de penicilinas (PUP), que están presentes en casi todas las bacterias; posteriormente se produce la inhibición de la transpeptidación, proceso que garantiza la formación del péptido glican componente esencial de la pared bacteriana. Por tanto, se altera la síntesis de la pared celular de los microorganismos, por lo que pierde su protección ante cualquier cambio de la presión osmótica del medio y cuando esto ocurre, se lisa y muere. Adicionalmente se activan otras enzimas que pueden destruir la pared por un mecanismo poco conocido.

La presencia del anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antimicrobianos, representa el tronco de un árbol que posee numerosas ramas. Desde su descubrimiento se utilizan ampliamente y se consideran fármacos eficaces y seguros.

En la tabla 6.5 se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos.

Farmacocinética. Los betalactámicos difieren en forma significativa respecto a su grado de absorción oral, unión a las proteínas plasmáticas y rapidez y extensión de la excreción urinaria. Para analizar la farmacocinética vamos a referirnos por separado a las penicilinas de las cefalosporinas.

Tabla 6.5. Clasificación, espectro y usos de los betalactámicos.

Bencilpenicilinas penicilina g cristalina penicilina g procaínica penicilina g benzatínica penicilina v (fenoxi metil penicilina)	PENICILINAS Se utilizan en infecciones causadas por cocos grampositivos: estreptococos (incluyendo neumococos), estafilococos no productores de penicilinas, algunos gramnegativos y por anaerobios con excepción del <i>Bacteroides fragilis</i>. Están indicadas en el tratamiento de la sífilis, la leptospirosis, la actinomicosis, el carbunco.
Aminopenicilinas ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, pivampicilina Isoxazoxilpenicilinas cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, oxacilina, nafcilina	Tienen un espectro muy similar al de la penicilina g, pero mayor actividad contra ciertos bacilos gramnegativos como <i>Haemophilus influenzae</i> no productor de penicilinasas y algunas cepas de <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i>. También llamadas resistentes a las penicilinasas porque son útiles para infecciones por microorganismos resistentes a los betalactámicos, causadas por producción de enzimas denominadas betalactamasas. Son activas contra estafilococos y estreptococos (entre ellos, los neumococos), pero no contra los enterococos; son ineficaces contra gonococos y bacilos gramnegativos.
Carboxipenicilinas carbenicilina, ticarcilina, carfenicilina, sulbenicilina	También llamadas antiseudomónicas, deben reservarse para infecciones graves, frente a algunos microorganismos tienen actividad similar a la de la ampicilina, pero también son eficaces contra <i>Enterobacter</i> y <i>P. aeruginosa</i>.
Ureidopenicilinas azlocilina, mezlocilina, piperacilina, alpacilina	La mezlocilina tiene un espectro similar al de la ticarcilina, pero posee también actividad contra muchas cepas de <i>Klebsiella</i> y <i>Serratia</i>. En general, las ureidopenicilinas son más activas contra los enterococos.
1ra. generación cefalexina, cefradina, cefalotina, cefazolina, cefadroxilo, cefapirina.	CEFALOSPORINAS Su espectro incluye a los cocos grampositivos (excepto enterococos y estafilococos coagulasa-positivos y coagulasa-negativos resistentes a la meticilina) y la mayor parte de las cepas de <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i> y <i>K. pneumoniae</i>.
2da. generación cefamandol, cefaclor, cefuroxima, cefprozilo, loracarbef, cefonicid, cefoxitinacefotetán, cefmetazol.	Difieren entre sí en cuanto a su espectro antimicrobiano. Si la comparamos con las de 1ra. generación, el cefamandol, el cefaclor, la cefuroxima, el cefprozilo y el loracarbef son superiores contra los estafilococos. El cefaclor, el cefprozilo y el loracarbef, el cefamandol y el cefonicid y la cefuroxima, poseen una actividad aumentada contra <i>H. influenzae</i>, <i>E. coli</i> y especies de <i>Enterobacter</i>. El cefoxitina, el cefotetán o el cefmetazol son eficaces contra las bacterias anaerobias.
3ra. generación cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, cefoperazona, cefpodoxima, ceftriaxona, cefixima, ceftibuten	Ninguna es adecuada para combatir todos los problemas infecciosos. La cefotaxima, la ceftizoxima y la ceftriaxona poseen una buena, pero inferior eficacia que las cefalosporinas de primera generación, contra muchos cocos grampositivos. Tienen una excelente actividad contra las enterobacterias pero esta actividad es superior con la ceftazidima. Frente a <i>P. aeruginosa</i>, la cefoperazona y ceftazidima resultan más activas.
4ta. generación cefepime, cefpirone, cefaclidina	Se reservan para infecciones graves de origen comunitario o nosocomial, son más estables que las betalactamasas contra las <i>Pseudomonas</i>, poseen actividad similar a la ceftazidima y proporcionan mayor actividad contra muchas enterobacterias (en comparación con las demás cefalosporinas de tercera generación) con poca o nula para <i>B. fragilis</i> y otros anaerobios.
ácido clavulámico, sulbactam, tazobactam	INHIBIDORES DE LAS BETALACTAMASAS (IBL) Poseen estructura química similar a los betalactámicos y se asocian generalmente con aminopenicilinas o penicilinas antiseudomonas. Los IBL se unen de forma irreversible a las betalactamasas, enzimas causantes de la resistencia, de esta forma, protegen al antimicrobiano, que recupera su eficacia.
imipenem, meropenem, biapenem, panopenem	CARBAPENÉMICOS Son antibióticos extremadamente eficaces, se reservan para infecciones graves o cuando existe resistencia a otros fármacos. Su espectro de actividad incluye casi todos los gérmenes grampositivos y gramnegativos, tanto aerobios como anaerobios, por lo que son útiles en infecciones polimicrobianas.
aztreonam, carumonam, tigemonam	MONOBACTÁMICOS Se reservan para infecciones graves. Excelente actividad frente a bacilos aerobios gramnegativos, incluyendo <i>P. aeruginosa</i>; equivalente a la del imipenem, meropenem, ceftazidima, cefepima, piperacilina y azlocilina. Los microorganismos grampositivos y los anaerobios no son sensibles a estos fármacos.

Penicilinas

La fenoximetilpenicilina, la ampicilina, la bancampiciina, la amoxicilina (asociadas o no a IBL), la oxacilina, la cloxacilina y la dicloxacilina se administran por vía oral; de ellas la amoxicilina, la dicloxacilina y la cloxacilina se absorben mejor a través del tracto gastrointestinal. Existen otras presentaciones para la administración parenteral. La penicilina G (acuosa o cristalina) se puede administrar por vía i.m. o i.v., pero la inyección i.m. resulta dolorosa. La penicilina G procaínica y la penicilina G benzatínica son preparados de acción más prolongada, que se administran sólo por vía i.m. Con la penicilina G procaínica se obtienen niveles sanguíneos terapéuticos más duraderos, hasta 24 a 48 h y con la penicilina G benzatínica pueden perdurar hasta cuatro semanas.

En general, se distribuyen amplia y rápidamente por la mayoría de los líquidos y tejidos corporales y alcanzan altas concentraciones en hígado, bilis, pulmón, riñón, intestino y piel. Su penetración en LCR es variable, alcanzan niveles terapéuticos en el SNC cuando las meninges están inflamadas.

Las penicilinas se excretan en gran parte sin cambios por la orina, pero algunas son metabolizadas, en menor grado se excretan por la bilis.

Las características farmacocinéticas de los IBL deben ser semejantes a las de los antimicrobianos betalactámicos con los que se asocian (ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina). El clavulámico y el sulbactam se absorben por vía oral, 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.

Cefalosporinas

Se administran por vía oral la cefalexina, la cefradina y el cefadroxilo (1ra. G). El cefaclor, el cefprocilo y el loracarbef están disponibles sólo para esta vía, pero existen preparados de cefuroxima para uso oral y parenteral (2da. G) y la cefixima, la cefpodoxima, de la 3ra. G, se absorben bien por tracto gastrointestinal.

Se distribuyen ampliamente y al igual que las penicilinas se incrementan en los tejidos inflamados, aunque la penetración en el humor vítreo del ojo y en LCR es relativamente escasa.

Ninguna cefalosporina de primera generación alcanza concentraciones en LCR suficientes para tratar la meningitis. La cefuroxima parenteral es la única

cefalosporina de segunda generación que sí alcanza niveles terapéuticos en el SNC, pero no se debe usar contra la meningitis debido a la elevada frecuencia de fracasos. Con cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona y ceftazidima (pero no cefoprazona) sí se puede tratar la meningitis causada por gérmenes altamente susceptibles.

La semivida sérica es de 1 a 2 h con excepción del cefonicida (2da. G), que es de 4 h y de la ceftriaxona (3ra. G), que es de 5 a 10 h, lo que permite su administración una vez al día. Se excretan por vía renal y biliar en grado variable.

La cefoprazona y la ceftriaxona se excretan sobre todo con la bilis. Todas las demás cefalosporinas o sus metabolitos se excretan principalmente con la orina.

La cefepima (4ta. G) se administra i.m. e i.v., tiene una escasa unión a proteínas plasmáticas, se distribuye en mucosa bronquial, líquido peritoneal, bilis, próstata, LCR. Casi el 88 % se excreta sin cambios por la vía renal.

Carbapenémicos y monobactámicos

El imipenem y el meropenem se administran por vía parenteral y se distribuyen ampliamente, alcanzando concentraciones hísticas efectivas en tiempo breve. El imipenem se formula asociado con cilastatina sódica, una sustancia que inhibe su metabolismo renal y garantiza niveles antibacterianos adecuados.

El aztreonam es utilizado por vía i.m. e i.v., posee una excelente distribución a todos los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el tejido óseo y el LCR. Es activo a pH muy diversos por lo que puede ejercer su acción en presencia de abscesos.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Las reacciones de hipersensibilidad se consideran los efectos adversos más frecuentes e importantes. Pueden ser reacciones inmediatas: anafilaxia, urticaria y edema angioneurótico. La anafilaxia es más frecuente con la administración parenteral y suele ser más grave, potencialmente mortal. Cuando se presenta, además de la supresión del betalactámico, puede ser necesario administrar adrenalina y/o corticosteroides. Cuando un paciente ha sufrido una reacción grave no debe recibir otra vez penicilina, excepto con precauciones especiales; del 4 al 7 % de los pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas muestran hipersensibilidad a las cefalosporinas y pueden presentarla con IBL, carbapenémicos y monobactámicos.

Las reacciones tardías que suelen aparecer después de 7 a 10 días de tratamiento: enfermedad del suero, diversos exantemas y dermatitis exfoliativa. 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 oral. Los exantemas cutáneos, en particular las respuestas tardías, son más frecuentes con la ampicilina y sus congéneres, incluyendo las asociaciones con IBL que con otras penicilinas, pero la incidencia publicada varía mucho.

Siempre debe explorarse el antecedente de reacciones alérgicas previas a cualquier penicilina, si éste aparece se considera una contraindicación para el uso de estos fármacos. La negatividad de pruebas cutáneas no descarta por completo la probabilidad de que se produzca una reacción de hipersensibilidad inmediata.

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia, parecen ser menos comunes con las cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos que con las penicilinas. Las cefalosporinas u otros betalactámicos, previa valoración del beneficio/riesgo, se pueden administrar con precaución a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad leve o tardía a una penicilina. Sin embargo, si el paciente sufrió una reacción inmediata a una penicilina, no se le debe administrar ningún betalactámico.

Estos medicamentos, a dosis altas o si está disminuida la función renal, pueden provocar convulsiones en pacientes susceptibles; en los carbapenémicos, con el meropenem son menos frecuentes que con el imipenem.

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. El tratamiento con cefalosporinas también puede conducir a leucopenia, trombocitopenia y positividad de la prueba de Coombs. 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. El cefamandol, la cefoporozone, el cefmetazol y el cefotetán pueden provocar aumento del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina (TPT), reversible con vitamina K. También pueden causar tras la ingestión de etanol un efecto similar al disulfiram, con náuseas, vómitos, cefalea, confusión, disnea, sudoración y dolor abdominal.

Se describe dolor en el sitio de la inyección intramuscular, tromboflebitis por administración i.v. repetida y trastornos gastrointestinales con los preparados orales.

La colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* puede aparecer durante el tratamiento o varias semanas, es más probable con el tratamiento oral que con el parenteral y se caracteriza por diarrea, dolor abdominal, mucus y sangre en las deposiciones.

Otras posibles reacciones son la superinfección por bacterias u hongos no susceptibles. La llamada lengua negra, con los preparados orales. Debe tenerse presente la sobrecarga de sodio, ya que la ticarcilina contiene alrededor de 5 mEq de sodio/g.

Se ha descrito hipotensión transitoria durante la infusión de carbapenémicos y elevación reversible de las transaminasas y fosfatasa alcalina con los monobactámicos.

Proceso de atención en enfermería (PAE) (betalactámicos)

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes que contraindiquen el fármaco, alergia leve o grave a los betalactámicos.
- Indagar si el paciente tiene otros antecedentes patológicos (insuficiencia cardíaca, renal, epilepsia) que limiten el uso de alguno de estos medicamentos.
- Verificar conocimientos, recursos del paciente y dificultades para la vía de administración.
- Indagar sobre el uso de otros medicamentos con los que puedan aparecer interacciones.
- Comprobar si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.
- Indagar factores fisiológicos (alteraciones visuales, de la memoria, etc., por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o en los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el antimicrobiano.
- Chequear la dosis y el sitio de administración.
- Verificar si es factible la vía oral y la tolerancia y si el medicamento se debe administrar solo, con leche o alimentos.
- Tener disponibles los recursos necesarios para tratar, si se produce, una reacción anafiláctica.

- Administrar correctamente la dosis y a horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Asesorar cómo debe administrárselo.
- Explicar dosificación y los intervalos de administración correctos, así como el tiempo total de tratamiento.
- Orientar que no debe abrir ni utilizar las cápsulas para autoprepararse suspensiones.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente con su médico.
- Enseñar que debe tener en cuenta la fecha de vencimiento.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado.
- Verificar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Verificar tolerancia por vía oral.
- Chequear induración en el sitio de la inyección o signos de flebitis en caso de administración parenteral.
- Notificar rápidamente al médico si el paciente refiere rash cutáneo (hipersensibilidad), diarrea (colitis pseudomembranosa) u otros síntomas nuevos.

- Buscar signos de superinfección: incremento o reaparición de la fiebre, estomatitis, leucorrea, prurito vaginal o anal, vómitos, diarreas.
- Monitorear función renal, alteraciones de la coagulación u otros trastornos hematológicos.
- Verificar respuesta clínica o efecto terapéutico.

Quinolonas

Las quinolonas se ligan a la enzima girasa de ADN. El resultado final es la inhibición de replicación o síntesis del ADN, lo que produce la muerte bacteriana. En la tabla 6.6, se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos.

Farmacocinética. Las de primera generación se administran solamente por vía oral, no alcanzan concentraciones suficientes en otros tejidos con excepción del renal. El ciprofloxacino, ofloxacino, trovafloxacino y levofloxacino (segunda y tercera generación), pueden administrarse tanto por vía oral como parenteral. Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio pueden interferir con la absorción. En general, alcanzan niveles sanguíneos terapéuticos y experimentan una amplia distribución en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, incluyendo LCR, hueso, próstata, etc., permitiendo que se utilicen para el tratamiento de infecciones sistémicas. Poseen una semivida más prolongada. Las quinolonas son

Tabla 6.6. Clasificación, espectro y usos de las principales quinolonas.

	1ra. generación. Monofluoradas o fluoroquinolonas
Ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido piromídico, ácido pipemídico, cinoxacino, rosoxacino	Son las antiguas quinolonas utilizadas como antisépticos urinarios y en menor medida, para tratar las sepsis intestinales. Sólo son activas contra las enterobacterias, no son eficaces contra gérmenes grampositivos, ni para tratar la <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ni los anaerobios
	2da. generación. Bifluoradas
Norfloxacino, enoxacino, pefloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino	Tienen un espectro antibacteriano mayor, son más eficaces contra enterobacterias y también se muestran activas contra estafilococos, gonococos, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> y algunos estreptococos y alcanzan concentraciones adecuadas para tratar infecciones extraurinarias
	3ra. generación. Trifluoradas
Difloxacino, temafloxacino, esparfloxacino, fleroxacino, lomefloxacino, trovafloxacino	Su eficacia se amplía en las bacterias intracelulares (<i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Micobacterias</i>) e incluye a las anaerobias

metabolizadas en cuantía variable por el hígado y excretadas con la orina, donde también alcanzan concentraciones bactericidas.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Se describen efectos secundarios gastrointestinales, por ejemplo náuseas, vómitos y anorexia en aproximadamente el 5 % de los pacientes. Son infrecuentes la diarrea, la leucopenia, la anemia y el exantema.

En menos del 5 % de los pacientes aparecen efectos secundarios en el SNC, 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 trastornos convulsivos u otras alteraciones del SNC.

El lomefloxacin es la fluoroquinolona con mayor tendencia a causar fotosensibilidad. Se ha reportado tendinitis relacionada con el uso de fluoroquinolonas. La nefrotoxicidad es rara.

Producen artropatía en estudios experimentales con 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 los infantes mientras se realizan nuevas investigaciones. Las fluoroquinolonas se deben limitar a infecciones donde los beneficios superen la probabilidad de estos efectos perjudiciales en niños y mujeres embarazadas.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes patológicos (epilepsia) que limiten la indicación de las quinolonas o el uso de otros medicamentos con los que puedan aparecer interacciones.
- Indagar si el paciente tiene otros antecedentes patológicos (epilepsia) que limiten el uso de alguno de estos medicamentos.
- Verificar conocimientos, recursos del paciente y dificultades para la vía de administración.
- Comprobar si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.
- Indagar factores fisiológicos (gestación, niños pequeños que pueden ser tratados con fármacos alternativos o alteraciones visuales, de la memoria, etc., por edad avanzada), psicológicos (temor a los

efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el antimicrobiano.
- Chequear la dosis y el sitio de administración.
- Verificar si es factible la vía oral y si se deben administrar solo con agua, o con leche u otros alimentos.
- Administrar correctamente la dosis y a horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Asesorar cómo debe administrárselo.
- Explicar dosificación y los intervalos de administración correctos, así como el tiempo total de tratamiento.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente con su médico.
- Orientar que debe protegerse de la luz solar.
- Advertir que se deben evitar actividades que requieran alerta extrema (conducir autos o equipos) hasta ver cómo responde al tratamiento.
- Enseñar que debe tener en cuenta la fecha de vencimiento.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado.
- Verificar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Verificar tolerancia por vía oral.
- Chequear signos de flebitis en caso de administración parenteral.
- Notificar rápidamente al médico si el paciente refiere cefalea, trastornos visuales, trastornos del sueño, y otros síntomas nuevos de alteración en el SNC, dolor o inflamación en los tendones, fotosensibilidad.
- Buscar signos de superinfección: incremento o reaparición de la fiebre, estomatitis, leucorrea, prurito vaginal o anal, vómitos, diarreas.
- Verificar respuesta clínica o efecto terapéutico.

Aminoglucósidos

Los ribosomas son los organelos especializados en la síntesis proteica, tienen 2 subunidades ribosomales, cada una posee un coeficiente de sedimentación que es 50S y 30S para la célula bacteriana.

Varios grupos antimicrobianos son capaces de inhibir la síntesis de proteínas en la célula bacteriana. Los aminoglucósidos, las tetraciclinas y los aminociclitolos se unen a la subunidad 30S, mientras que los macrólidos, las lincosamidas, el cloranfenicol, las estreptograminas y los fusídanos lo hacen en la subunidad 50S.

No todos interfieren en las mismas etapas del complejo proceso, estos medicamentos son bacteriostáticos, con excepción de los aminoglucósidos, que 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 en general.

En la tabla 6.7 se clasifican y caracterizan los aminoglucósidos.

Farmacocinética. Los aminoglucósidos deben utilizarse por vía parenteral (i.m. o i.v.), ya que se absorben mal por v.o. 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.

Se distribuyen principalmente por el líquido extracelular. La unión de estos antimicrobianos a las proteínas plasmáticas es baja, con excepción de la perilinfática y el tejido cortical renal las concentraciones en los tejidos y las secreciones son mucho menores que los niveles plasmáticos. 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 al 25 a 75 % de los séricos y son mucho menores en caso de obstrucción biliar.

Las dosis elevadas pueden mejorar la penetración en secreciones bronquiales, senos paranasales y parénquima pulmonar. Cuando se emplean para tratar la meningitis, suele ser necesaria la inyección intratecal, además de la administración i.v. para conseguir niveles adecuados en LCR.

Los aminoglucósidos se excretan sin ser metabolizados, en la orina. 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).

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Todos los aminoglucósidos pueden producir nefrotoxicidad reversible y ototoxicidad 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/d, 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. La gentamicina puede ser más nefrotóxica que los restantes. El riesgo de toxicidad renal se incrementa 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.

La dosificación una vez al día (en oposición a las dosis diarias fraccionarias) parece reducir la frecuencia de nefrotoxicidad. Cuando no se pueden medir niveles séricos y no están disponibles otros estudios, la creatinina no detecta precozmente la lesión tubular, puede ser un indicador confiable de nefrotoxicidad si sus valores se incrementan del 15 al 50 %.

Tabla 6.7. Clasificación, espectro y usos de los aminoglucósidos.

Estreptomina	Solo se muestran activos contra bacilos aerobios gramnegativos y estafilococos.
Neomicina	La actividad contra estreptococos (incluyendo neumococos) y anaerobios es muy escasa.
Gentamicina	La gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina, tienen buena actividad contra <i>P. aeruginosa</i> .
Kanamicina	La amikacina se muestra menos susceptible a la inactivación enzimática provocada por la resistencia bacteriana
Amikacina Dibekacina	La estreptomina se utiliza asociada a otros medicamentos para tratar la tuberculosis, también se emplea en el tratamiento de la brucelosis, la tularemia y la peste.
Netilmicina Tobramicina	La neomicina y la kanamicina poseen espectro antibacteriano limitado y son más tóxicas, se deben limitar para uso oral o tópico (ojo, oído).

Tienen más tendencia a producir daño vestibular, la estreptomycin y la gentamicina mientras que la amikacina y la netilmicina tienden a provocar más pérdida de audición. La tobramicina afecta por igual a las funciones vestibular y auditiva. La ototoxicidad resulta más probable con las dosis altas, 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.

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 oído lleno, tinnitus y al inicio se pierde la capacidad de captar sonidos de alta frecuencia. Los pacientes tratados con 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.

En pacientes con miastenia grave o durante la anestesia es especialmente probable el bloqueo neuromuscular. 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 se deben inyectar nunca en una cavidad corporal por el riesgo de paro respiratorio. En caso de presentarse se puede tratar administrando neostigmina o calcio i.v.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes patológicos (insuficiencia renal, hipoacusia, miastemia gravis) que limiten la indicación de los aminoglucósidos.
- Indagar si el paciente tiene otros factores de riesgo (obesidad, deshidratación, shock) que puedan incrementar la toxicidad de estos medicamentos o tratamiento con otros con los que se puedan producir interacciones.
- Verificar conocimientos, recursos del paciente y dificultades para la vía de administración.
- Comprobar si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.
- Indagar factores fisiológicos (gestación, edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), del paciente que puedan influir

posteriormente en los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el antibiótico.
- Chequear la dosis y el sitio de administración.
- Administrar en no menos de 20 min si se administra por vía endovenosa.
- Tener disponibles los recursos necesarios para tratar, si se produce, una reacción secundaria a un bloqueo neuromuscular.
- Administrar correctamente la dosis y a horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Explicar dosificación y los intervalos de administración correctos, así como el tiempo total de tratamiento.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente con su médico.
- Explicar al paciente que puede presentar lagrimeo u otras molestias después de cada administración en colirio, pero que debe contactar con el médico si persisten.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado.
- Verificar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Chequear induración en el sitio de la inyección o signos de flebitis, en caso de administración parenteral.
- Notificar rápido al médico si el paciente refiere vértigos, tinnitus, sensación de oído lleno.
- Monitorear función renal (comparar valores de la creatinina antes y durante el tratamiento) y auditiva (aún después de haber culminado el tratamiento con estos fármacos).
- Buscar signos de superinfección: incremento o reaparición de la fiebre, estomatitis, leucorrea, prurito vaginal o anal, vómitos, diarreas.
- Verificar respuesta clínica o efecto terapéutico.

Glicopéptidos

Estos antimicrobianos actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, pero en una etapa diferente de los betalactámicos. En la tabla 6.8 se puede observar la clasificación de esta familia de antimicrobianos.

Tabla 6.8. Clasificación, espectro y usos de los glicopéptidos.

Vancomicina	Activos contra todos los bacilos y cocos grampositivos, incluyendo <i>Staphylococcus aureus</i> (samr) y cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. La vancomicina oral es de elección para la colitis pseudomembranosa por <i>Clostridium difficile</i> . Los bacilos gramnegativos no son sensibles a estos antimicrobianos. Estos antibióticos se deben reservar para infecciones graves cuando no se pueden emplear la penicilina o las cefalosporinas, a causa de alergia o de resistencia de los microorganismos.
Teicoplanina	
Ramoplanina	

Farmacocinética. La absorción por v.o. de la vancomicina puede considerarse escasa o nula, aunque para tratar la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* se administra por esta vía. Tras su administración parenteral se distribuye 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 la orina. Requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada.

Efectos indeseables, 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”, caracterizado 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.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes que contraindiquen el fármaco, alergia leve o grave a los glicopéptidos.
- Indagar si el paciente tiene otros antecedentes patológicos (insuficiencia renal) que limiten el uso de estos medicamentos o llevar tratamiento con otros con los que se puedan producir interacciones.

- Verificar conocimientos, recursos del paciente, dificultades para la vía de administración.
- Comprobar si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.
- Indagar factores fisiológicos (edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), del paciente que puedan influir en los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el antimicrobiano.
- Chequear la dosis y el sitio de administración.
- Tener disponible los recursos necesarios para tratar, si se produce, una reacción anafiláctica.
- Administrar correctamente, la infusión debe ser lenta a la dosis y horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Enseñar que no debe administrarse otros medicamentos sin consultar al médico.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento, manejo inadecuado.
- Verificar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Chequear induración en el sitio de la inyección o signos de flebitis.
- Notificar rápido al médico si el paciente refiere rash cutáneo (hipersensibilidad), tinnitus (ototoxicidad) u otros síntomas, fiebre, escalofríos, enrojecimiento del cuello o los hombros.
- Monitorear la función renal.

Rifamicinas

La acción bactericida de este grupo de antimicrobianos, al igual que las quinolonas, se debe a que alteran la síntesis o el metabolismo de los ácidos nucleicos, pero en momentos diferentes: las rifamicinas inhiben la ARN polimerasa dependiente del ADN, encargada de añadir los ribonucleósidos trifosfatados de una hebra en crecimiento y conduce así a la supresión de la transcripción del ARN.

En la tabla 6.9 se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos.

Tabla 6.9. Clasificación, espectro y usos de las rifamicinas.

Rifamicina	Poseen actividad para la mayoría de los gérmenes grampositivos y gramnegativos (incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) y especies de <i>Mycobacterium</i> . La rifampicina es uno de los fármacos de elección en la prevención de la meningitis por meningococos y de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b en pacientes portadores y para el tratamiento de las infecciones micobacterianas (la tuberculosis, micobacterias atípicas y la lepra). Se usa asociada en endocarditis estafilocócica y la osteomielitis estafilocócica, infecciones por legionella y meningitis neumocócica. Para evitar la aparición de bacterias resistentes, debe indicarse en situaciones justificadas.
Rifampicina	
Rifapentina	
Rifaximena	

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.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. La hepatotoxicidad es el efecto secundario más importante, se describen náuseas, vómitos, pirosis y diarrea. La orina, la saliva, el sudor, el esputo y las lágrimas pueden teñirse con un tono naranja rojizo. En el SNC se han descrito 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.

PAE

Valoración

- Verificar motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes que contraindiquen el fármaco.
- Indagar conocimientos y recursos del paciente, dificultades para la vía de administración.
- Comprobar si el paciente tiene otros antecedentes patológicos (insuficiencia hepática) que limiten el uso de estos medicamentos o lleva tratamiento con otros medicamentos con los que se puedan producir interacciones.

- Verificar si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.
- Indagar factores fisiológicos (visuales, alteraciones de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir en el cumplimiento o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Manipular correctamente el antibiótico.
- Verificar si es factible la vía oral y se debe administrar solo con agua o con leche u otros alimentos.
- Administrar correctamente la dosis y a horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Asesorar cómo debe administrarlo.
- Advertir que no deben asustarse si la orina, el sudor y la saliva adquieren un tono naranja rojizo.
- Explicar la dosificación y los intervalos de administración correctos y tiempo total de tratamiento.
- Advertir que no se deben utilizar otros medicamentos sin consultar previamente a su médico.
- Enseñar que debe tener en cuenta la fecha de vencimiento.

Evaluación

- Comprobar el efecto terapéutico.
- Documentarse y notificar si aparecen efectos adversos.
- Chequear signos de flebitis en caso de administración parenteral.
- Notificar rápidamente al médico si el paciente refiere rash cutáneo (hipersensibilidad) u otros síntomas como: cefalea, somnolencia, ataxia, confusión.
- Buscar signos de superinfección: incremento o reaparición de la fiebre, estomatitis, leucorrea, prurito vaginal o anal, vómitos, diarreas.
- Monitorear función hepática y renal.

Otros antimicrobianos bactericidas

Polipéptidos

Son antimicrobianos que tienen una acción bactericida, la polimixina B y la colistina contienen grupos lipófilos y lipófilos que interactúan con

fosfolípidos y penetran en la estructura de la membrana alterando su permeabilidad y causan escape de pequeñas moléculas como fosfatos y nucleósidos. La bacitracina, que también pertenece a esta familia, actúa inhibiendo casi desde el inicio la síntesis del péptido glican.

En la tabla 6.10 se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos.

Tabla 6.10. Clasificación, espectro y usos de los polipéptidos.

Polimixina b	Son activos contra bacilos aerobios gramnegativos, entre ellos <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , no son eficaces contra especies de <i>Proteus</i> , ni contra los gérmenes grampositivos.
Colistina	
Bacitracina	Es eficaz solo contra bacterias grampositivas y unos pocos gramnegativos, como gonococos y meningococos.

La polimixina B y la colistina (polimixina E) no se absorben por v.o., se utilizan por vía tópica (oído, ojo, vejiga urinaria), además son tóxicas. La bacitracina se usa por vía tópica y se muestra eficaz por v.o. en el tratamiento de la colitis por *Clostridium difficile*. No se debe emplear por vía parenteral por ser nefrotóxica.

Fosfomicina

Este antimicrobiano, inhibe la síntesis del péptido glican, tiene acción bactericida, es activo contra bacterias gramnegativas como *H. Influenzae*, *Neisseria sp*, *E. Coli* y algunas grampositivas como *Staphylococcus sp.*, pero carece de actividad frente a *Bacteroides sp*. Está indicada en infecciones respiratorias, ginecológicas, urinarias y dermatológicas por gérmenes sensibles.

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. 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.

Metronidazol y otros nitroimidazoles

Este fármaco es efectivo para tratar infecciones por anaerobios, pero será abordado con detalle en el capítulo de antiprotozoarios.

Nitrofuranos

Son bactericidas pero su mecanismo de acción se desconoce. En la tabla 6.11. se muestran los miembros de esta familia de antimicrobianos.

Tabla 6.11. Clasificación, espectro y usos de los nitrofuranos.

Nitrofurantoína	La nitrofurantoína es activa contra <i>Escherichia coli</i> , especies de <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , estafilococos y enterococos, pero las <i>Pseudomonas</i> y muchas cepas de <i>Proteus</i> se muestran resistente.
Nitrofurazona	
Furazolidona	Se utiliza en el tratamiento o la profilaxis de la infección del tracto urinario. La furazolidona tiene un espectro similar y es activa frente a <i>Giardia lamblia</i> y se ha utilizado en el tratamiento de diarreas o enteritis.

Farmacocinética. La nitrofurantoína se absorbe bien por v.o., pero sólo alcanza concentraciones terapéuticas en el riñón y vías urinarias. La furazolidona no se absorbe por vía oral y la nitrofurazona se utiliza solo por vía tópica.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Son frecuentes con la nitrofurantoína náuseas y vómitos (menos probables con la forma macrocristalina). La orina puede tornarse de color oscuro, mientras dure el tratamiento. Se han descrito fiebre, exantema y neumonitis por hipersensibilidad, así como fibrosis intersticial pulmonar progresiva. También se ha reportado leucopenia, neuropatía y hepatotoxicidad. En pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa se puede presentar anemia hemolítica. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal.

PAE (nitrofuranos)

Valoración

- Verificar motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes que contraindiquen el fármaco, antecedentes de hipersensibilidad a los nitrofuranos.
- Indagar si el paciente tiene otros antecedentes patológicos (insuficiencia renal, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) que limiten el uso de estos medicamentos.
- Indagar si lleva tratamiento con otros medicamentos con los que se puedan producir interacciones.
- Verificar conocimientos y recursos del paciente, dificultades para la vía de administración.
- Comprobar si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.
- Indagar factores fisiológicos (alteraciones visuales, de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológi-

cos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el antibiótico.
- Verificar si es factible la vía oral, su tolerancia y si se puede administrar solo con agua o con leche u otros medicamentos.
- Chequear dosis y sitio de administración.
- Administrar correctamente la dosis y en horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Asesorar cómo debe administrárselo.
- Explicar la dosificación y los intervalos de administración correctos y tiempo total de tratamiento.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente a su médico.
- Advertir que la orina puede tornarse de color oscuro mientras dure el tratamiento.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento, manejo inadecuado y efectos adversos.
- Verificar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Verificar tolerancia por vía oral.
- Chequear signo de flebitis en caso de administración parenteral.
- Notificar rápido al médico si el paciente refiere fiebre, rash cutáneo, fiebre, dolor en el pecho, dificultad para respirar (hipersensibilidad), parestesias (neuropatía) u otros síntomas nuevos.
- Monitorear función renal.
- Comprobar respuesta clínica o efecto terapéutico.

Antimicrobianos bacteriostáticos

Primeramente, es preciso referirse a los que actúan inhibiendo la síntesis proteica a nivel ribosomal.

Tetraciclinas

Como se explicó al tratar los aminoglucósidos, las tetraciclinas y los aminociclítoles se unen a la subunidad

ribosomal 30S, pero a diferencia de los primeros, se comportan como bacteriostáticos.

Tabla 6.12. Espectro y usos de las tetraciclinas.

Clortetraciclina	Son eficaces contra estreptococos, bacilos gramnegativos, <i>Rickettsias</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> y algunos protozoos. Se usan en el tratamiento, las infecciones causadas por <i>Vibrio cholerae</i> , <i>H. pylori</i> y como fármacos alternativos en las causadas por leptospirosis y <i>Actinomyces</i> , en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, la enfermedad de Lyme, la shigelosis, la brucelosis, el granuloma inguinal y la sífilis. En la infección del tracto urinario, solo si la cepa es sensible y en el tratamiento del acné. La minociclina es buena como agente antiestafilocócico, pero no para infecciones graves. La doxiciclina se utiliza en la quimiopprofilaxis del paludismo por <i>Plasmodium falciparum</i> resistente a la cloroquina.
Tetraciclina	
Demeclociclina	
Oxitetraciclina	
Doxiciclina	
Minociclina	
Limeciclina	

En la tabla 6.12 se muestra este grupo de antimicrobianos.

Farmacocinética. La absorción por vía oral es del 90 % o más con doxiciclina y minociclina, con relación a las restantes. Además, la absorción de las tetraciclinas se ve disminuida por los alimentos, los 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, gracias a su 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 meningocócico. Todas las tetraciclinas alcanzan niveles biliares altos.

Las semividas plasmáticas son variables, 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 tienen circulación enterohepática y finalmente se eliminan mediante filtración glomerular, por lo que sus niveles sanguíneos aumentan en pacientes con insuficiencia renal, excepto la doxiciclina; que se excreta principalmente con las heces.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Producen grados variables de reacciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, y pueden causar colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y superinfecciones por *Cándida albicans*. En caso de administración i.v., la tromboflebitis es común.

En los niños menores de 8 años y en los fetos de embarazadas tratadas pueden provocar tinción pardo amarillenta de los dientes, hipoplasia del esmalte dental y anomalías del crecimiento óseo. 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.

En pacientes con insuficiencia renal pueden causar un empeoramiento de la uremia. Los niveles sanguíneos excesivos originados por dosis elevadas, uso i.v. o insuficiencia renal, pueden provocar degeneración grasa aguda fatal 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 es mejor tolerada. Las tetraciclinas vencidas pueden causar síndrome de Fanconi.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes que contraindiquen el fármaco, antecedentes de alergia leve o grave a las tetraciclinas.
- Indagar si el paciente tiene otros antecedentes patológicos (insuficiencia renal) que limiten el uso de estos medicamentos o lleva tratamiento con otros medicamentos con los que puedan producir interacciones.
- Comprobar factores fisiológicos (niño menor de 8 años, gestante, o alteraciones visuales o de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

- Verificar conocimientos y recursos del paciente, dificultades para la vía de administración.
- Comprobar si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el antimicrobiano.
- Chequear la dosis y vías de administración.
- Comprobar si es factible la vía oral.
- Verificar fecha de vencimiento del medicamento.
- Indagar las interacciones con otros tratamientos.
- Administrar correctamente la dosis y en horarios establecidos (1 h antes o 2 h después de las comidas) con abundante agua.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Asesorar cómo debe administrárselo.
- Explicar dosificación y los intervalos de administración correctos y tiempo total de tratamiento.
- Orientar que debe protegerse de la exposición solar.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento, manejo inadecuado.
- Verificar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Notificar rápido al médico si el paciente refiere rash cutáneo (hipersensibilidad), diarrea (colitis pseudomembranosa), vértigos (ototoxicidad) u otros síntomas como fotosensibilidad.
- Buscar signos de superinfección: incremento o reaparición de la fiebre, estomatitis, leucorrea, prurito vaginal o anal, vómitos, diarreas.
- Verificar respuesta clínica o efecto terapéutico.

Macrólidos

Los macrólidos también inhiben la síntesis proteica a nivel ribosomal, al igual que las lincosamidas, el cloranfenicol, las estreptograminas y los fusídicos lo hacen uniéndose a la subunidad ribosomal 50S, pero no afectan la misma etapa de dicha síntesis.

En la tabla 6.13 se muestra este grupo de antimicrobianos.

Tabla 6.13. Espectro y usos de los macrólidos.

Eritromicina	Resultan eficaces contra los cocos grampositivos aerobios y anaerobios, a excepción de los enterococos, y contra los anaerobios gramnegativos. <i>Chlamydia</i> , <i>Legionella pneumophila</i> y otras especies de <i>Legionella</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Helycobacter</i> , <i>Treponema pallidum</i> y <i>Borrelia burgdorferi</i> , son sensibles. La eritromicina ha sido considerada sustituto de elección cuando no se puede usar la penicilina.
Oleandomicina	
Roxitromicina	
Azitromicina	La claritromicina y la azitromicina tienen un espectro similar a la eritromicina pero poseen actividad aumentada contra <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Mycobacterium avium</i> .
Claritromicina	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.

Farmacocinética. Estos antimicrobianos se absorben por v.o. La eritromicina y la azitromicina se pueden administrar también por vía parenteral. La biodisponibilidad de la claritromicina se incrementa con los alimentos, pero la azitromicina debe ingerirse con el estómago vacío. Se distribuyen ampliamente, excepto en el LCR. La claritromicina y la azitromicina alcanzan concentraciones adecuadas en macrófagos y polimorfonucleares. La claritromicina tiene una semivida en suero tres veces mayor que la eritromicina y la semivida de la azitromicina es mucho más larga, lo que permite su administración una vez al día. Se metabolizan en el hígado. Son excretados principalmente por la bilis y no requieren ajuste de la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, se presentan con frecuencia con eritromicina y 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; suele aparecer después de 10 días de tratamiento, 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.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes que contraindiquen el fármaco, alergia leve o grave a los macrólidos.
- Indagar si el paciente tiene otros antecedentes patológicos que limiten el uso de estos medicamentos o lleva tratamiento con otros medicamentos con los que se puedan producir interacciones.
- Comprobar factores fisiológicos (alteraciones visuales, de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.
- Verificar si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.
- Verificar conocimientos y recursos del paciente, dificultades para la vía de administración.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el antimicrobiano.
- Chequear dosis y sitio de administración.
- Verificar si es factible la vía oral y si el medicamento se puede administrar solo con agua o con leche u otro alimento.
- Administrarlo correctamente a la dosis y horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Asesorar cómo debe administrárselo.
- Explicar la dosificación y los intervalos de administración correctos y tiempo total de tratamiento.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente con su médico.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento, manejo inadecuado.
- Verificar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Verificar tolerancia por vía oral.
- Notificar al médico si el paciente refiere rash cutáneo (hipersensibilidad) u otros síntomas nuevos.
- Buscar signos de superinfección: incremento o reaparición de la fiebre, estomatitis, leucorrea, prurito vaginal o anal, vómitos, diarreas.

- Monitorear función hepática.
- Comprobar respuesta clínica o efecto terapéutico.

Lincosamidas

En la tabla 6.14 se muestran las características de este grupo de antimicrobianos.

Farmacocinética. La lincomicina y la clindamicina se absorben por v.o. y se pueden administrar también por vía parenteral. La clindamicina tiene mayor biodisponibilidad. Tras la administración oral o parenteral, 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 indeseables, precauciones y contraindicaciones. La clindamicina y la lincomicina pueden causar diarrea, en ocasiones grave. Puede aparecer colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y reacciones de hipersensibilidad.

Tabla 6.14. Espectro y usos de las lincosamidas.

Lincomicina	Tienen un espectro similar. Son activas contra los cocos grampositivos aerobios (incluye a estafilococos resistentes a penicilinas) con excepción de los enterococos, también son eficaces contra los anaerobios, en particular las especies de <i>Bacteroides</i> (incluyendo <i>B. fragilis</i>). La clindamicina resulta más eficaz y resulta activa contra toxoplasma y <i>Pneumocystis</i> , cuando se usa en combinación con otros fármacos.
Clindamicina	

Fenicoles

En la tabla 6.15 se muestran las características del cloranfenicol, el más usado de este grupo de antimicrobianos.

Tabla 6.15. Espectro y usos de los fenicoles.

Cloranfenicol Tianfenicol	El tratamiento con cloranfenicol se debe limitar a infecciones graves en las que los demás fármacos son menos eficaces o más tóxicos. Tiene un amplio espectro que incluye a cocos y bacilos, grampositivos y gramnegativos (incluyendo los anaerobios). Es de elección para el tratamiento de: la fiebre tifoidea y otras infecciones graves por <i>Salmonella</i> ; las meningitis por <i>Haemophilus influenzae</i> , meningococos y neumococos, cuando no se puede usar un antibiótico betalactámico; las infecciones graves por <i>B. fragilis</i> y la infección rickettsiósica.

Farmacocinética. El cloranfenicol se absorbe bien por v.o. sin embargo, no se absorbe adecuadamente por vía i.m. Para el tratamiento parenteral se debe emplear la vía i.v. Se distribuye ampliamente por los líquidos corporales y se obtienen concentraciones terapéuticas en LCR. El cloranfenicol es metabolizado en el hígado hasta glucorónido inactivo. Un porcentaje mínimo de cloranfenicol activo es excretado por la orina. Debido a su metabolismo hepático, no necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Puede causar 2 tipos de depresión de la médula ósea: una dependiente de la dosis (reversible) provoca anemia, leucopenia y trombocitopenia. 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 la saturación de la capacidad de captación del hierro, disminuyen los reticulocitos y aparece vacuolización de los precursores eritrocitarios.

La otra más grave provoca anemia aplásica, una complicación poco frecuente pero potencialmente mortal, al parecer de causa idiosincrásica irreversible, ocurre en <1:25,000 pacientes tratados con cloranfenicol, se ha planteado su posible relación con tratamientos cortos e intermitentes, los síntomas pueden aparecer después de suspender el tratamiento. Existe la posibilidad de que se presente por administración tópica.

El uso prolongado de cloranfenicol puede conducir a neuritis óptica y periférica. Pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea y suprainfecciones. Son infrecuentes las reacciones de hipersensibilidad.

Está descrito el síndrome gris del recién nacido: cianosis, hipotensión, colapso cardiovascular, puede ser mortal, se debe a la incapacidad del hígado inmaduro para metabolizar el cloranfenicol, puede aparecer con dosis estándar. Este antimicrobiano tampoco se debe administrar a las mujeres durante el parto.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes que contraindiquen el fármaco.

- Indagar si el paciente tiene otros antecedentes patológicos que limiten el uso de estos medicamentos o lleva tratamiento con otros medicamentos con los que puedan aparecer interacciones.
- Comprobar factores fisiológicos (niños recién nacidos, alteraciones visuales o de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.
- Indagar conocimientos y recursos del paciente, dificultades para la vía de administración.
- Comprobar si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el antibiótico.
- Chequear la dosis y el sitio de administración.
- Verificar si la vía oral es factible y si se puede administrar solo con agua o con leche u otros alimentos.
- Administrar correctamente la dosis y en horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Asesorar cómo debe administrárselo.
- Explicar la dosificación, los intervalos de administración correctos y tiempo total de tratamiento.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente con su médico.

Evaluación

- Verificar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Comprobar incumplimiento, manejo inadecuado.
- Chequear induración en el sitio de la inyección o signos de flebitis en caso de administración parenteral.
- Notificar rápido al médico si el paciente refiere: diarrea (colitis pseudomembranosa) u otros síntomas nuevos.
- Buscar signos de superinfección: incremento o reaparición de la fiebre, estomatitis, leucorrea, prurito vaginal o anal, vómitos, diarreas.
- Monitorear trastornos hematológicos.
- Comprobar la respuesta clínica o el efecto terapéutico.

Otros antimicrobianos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica

Estreptograminas

En la tabla 6.16 se muestra este grupo de antimicrobianos.

Tabla 6.16. Espectro y usos de las estreptograminas.

Pristinamicina	Están estructuralmente relacionados con los macrólidos. El quinupristín/dalfopristín es activo contra las bacterias grampositivas, pero sólo tiene efecto bacteriostático contra los enterococos. Se usa sobre todo para las infecciones por <i>Enterococcus faecium</i> resistente a la vancomicina y por estafilococos multirresistentes. Este fármaco se muestra efectivo contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> , aunque solo es moderadamente activo contra <i>E. faecalis</i> .
Virginamicina	
Quinupristín/dalfopristín	

La pristinamicina y la virginamicina se administran por vía oral. Quinupristina/dalfopristina es una formulación para uso parenteral. Los principales efectos adversos son el dolor y el eritema en el punto de infusión. También se ha descrito cefalea, anomalías gastrointestinales, reacciones cutáneas y elevación reversible de las enzimas hepáticas.

Fusidanos: ácido fusídico, fusidato de sodio

Tiene un espectro reducido, principalmente para microorganismos grampositivos, es activo frente al *Stafilococcus aureus*. Se utiliza en infecciones provocadas por este microorganismo, asociado a otros antimicrobianos debido a la resistencia de algunas cepas.

El ácido fusídico se utiliza por vía tópica en infecciones de piel y tejidos blandos, el fusidato de sodio se puede administrar por vía oral y se distribuye ampliamente por el organismo.

Aminociclítiles: espectinomicina

La espectinomicina solo se emplea en el tratamiento de las infecciones gonocócicas (la uretritis, la cervicitis y la proctitis) y se debe reservar para pacientes que no pueden ser tratados con ceftriaxona o una fluoroquinolona.

Se administra por vía i.m. Se excreta por filtrado glomerular. Los efectos secundarios son raros, excepto las reacciones de hipersensibilidad y la fiebre.

Otros antimicrobianos bacteriostáticos que bloquean la síntesis del ácido fólico: sulfamidas y diamonopirimidinas

El ácido fólico es necesario 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, lo tienen que sintetizar intracelularmente, ya que no puede obtenerlo del medio en que se desarrollan. Algunos antimicrobianos pueden inhibir esta síntesis.

Las sulfamidas se parecen estructuralmente a uno de los precursores el ácido paraaminobenzoico (PABA), actuando como inhibidores competitivos. El trimetoprim (TMP) y otras diamonopirimidinas evitan la reducción del dihidrofolato hasta tetrahidrofolato porque inhiben la enzima dihidrofolato reductasa.

Por separado, estos antimicrobianos son bacteriostáticos, pero si se asocian son bactericidas debido al bloqueo secuencial de dos pasos de la síntesis del ácido fólico.

En la tabla 6.17 se muestra la clasificación de estas familias de antimicrobianos.

Farmacocinética. La mayoría de las sulfamidas se absorben bien por v.o. Sin embargo, la administración parenteral resulta difícil porque son muy irritantes para los tejidos. Se unen en grado variable, a la albúmina sérica. Se distribuyen de forma amplia por todos los tejidos. Alcanzan 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. La excreción tiene lugar, sobre todo, a través del riñón mediante filtración glomerular, con reabsorción y secreción mínimas en los túbulos.

Con respecto a las diamonopirimidinas, 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. Tiene características farmacocinéticas similares al sulfametoxazol (SMX), lo cual justifica la combinación (TMP-SMX).

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Con las distintas sulfamidas la inci-

dencia de efectos adversos es variable, pero es frecuente la sensibilidad cruzada, comprenden anomalías gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea.

Se pueden observar reacciones de hipersensibilidad, como vasculitis, enfermedad del suero, anafilaxia, exantemas, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, éste 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.

No se deben administrar al final de la gestación o al recién nacido, ya que puede causar ictericia nuclear (kernictero) en el recién nacido, porque las sulfamidas desplazan a la bilirrubina de la albúmina.

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.

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.

Las reacciones adversas de la asociación (TMP-SMX) son las mismas enumeradas anteriormente para las sulfamidas y trimetoprima, pero aparecen con menos frecuencia.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar antecedentes que contraindiquen el fármaco, alergia leve o grave a las sulfonamidas o las diamonopirimidinas.
- Indagar si el paciente tiene otros antecedentes patológicos (insuficiencia renal, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) que limiten el uso de

Tabla 6.17. Espectro y usos de las sulfamidas y pirimetaminas.

Sulfaguanidina Sulfasalacina Ftalil sulfatiazol Sulfisoxazole Sulfadiazina Sulfametoxazol Sulfadoxine Sulfacetamida Mafenide Sulfadiazina de plata	Sulfamidas Son activas contra la mayoría de los microorganismos grampositivos y muchos gramnegativos, aunque algunas especies pueden ser resistentes El sulfisoxazol (de acción breve) y el sulfametoxazol (de acción intermedia) 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. Sulfasalacina (de absorción escasa) en la colitis ulcerativa, la sulfadiazina argéntica y la mafenida (de uso tópico) en las quemaduras.
Trimetoprima (imp) Metioprime Pirimetamina	Diamonopirimidinas El TMP se ha empleado solo en pacientes alérgicos a las sulfamidas, para tratar la prostatitis bacteriana crónica y para la profilaxis y el tratamiento de la infección del tracto urinario.
Trimetoprima-sulfametoxazol Cotrimoxazol (tmp-smx)	Asociaciones sulfamidas y diaminopirimidinas Juntos se comportan como bactericidas. Esta asociación es activa contra grampositivos y gramnegativos, pero ineficaz contra los anaerobios. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> suele ser resistente. Es efectivo en la infección del tracto urinario, en la prostatitis bacteriana crónica, la fiebre tifoidea, en la shigelosis, en la diarrea por <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénico, otitis media y en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica. Es el fármaco de elección para tratar la neumonía por <i>Neumocystis carinii</i> y en la profilaxis de esta infección en pacientes con SIDA, así como en niños y adultos con enfermedades malignas.
Sulfadoxine-pirimetamina	Se emplea en la toxoplasmosis y en el paludismo por <i>Plasmodium falciparum</i> resistente. Además, está indicada en la nocardiosis.

estos medicamentos o si lleva tratamiento con otros medicamentos con los que se puedan producir interacciones.

- Comprobar factores fisiológicos (final de la gestación, o recién nacido, alteraciones visuales o de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.
- Verificar conocimientos, recursos del paciente, dificultades para la vía de administración.
- Chequear si se han tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el antibiótico.
- Chequear la dosis y el sitio de administración.
- Verificar si es factible la vía oral y si se puede administrar solo con abundante agua, o con leche u otros alimentos.
- Tener disponibles los recursos necesarios para tratar si se produce una reacción anafiláctica.

- Administrar correctamente a la dosis y horarios establecidos.
- Chequear que el paciente permanezca bien hidratado.

Educación paciente-familia

- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento.
- Asesorar cómo debe administrárselo.
- Explicar dosificación y los intervalos de administración correctos y tiempo total de tratamiento.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente con su médico.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento, manejo inadecuado.
- Verificar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Chequear induración en el sitio de la inyección o signos de flebitis en caso de administración parenteral.
- Notificar rápido al médico si el paciente refiere rash cutáneo, tos, disnea, bursitis, (hipersensibilidad), cefalea, vértigos (alteraciones del SNC) u otros síntomas nuevos.
- Monitorear función renal, hepática y trastornos hematológicos.
- Comprobar respuesta clínica o el efecto terapéutico.

Presentación, vías de administración y rango de dosis. La información al respecto se ofrece la tabla 6.18, no incluye a todos los antimicrobianos, solo algunos de amplio uso. Con respecto a la dosis o el tiempo de tratamiento puede, en algunos casos,

variar en dependencia del tipo de infección o su gravedad.

Se ha excluido además la vía tópica y otras vías de administración de uso muy específico, para lo que deben consultarse otras fuentes de información.

Tabla 6.18. Presentación, vías de administración y rango de dosis de antimicrobianos.

Fármaco/presentación	Vía	Dosis adulto	Dosis pediátrica	Intervalos
Betalactámicos				
Penicilina G (acuosa) o cristalina sódica o potásica (bbo. 1 000 000 UI)	i.v. i.m.	5 a 30 millones U/d	250 000 a 400 000 U/kg/d	goteo continuo o en dosis fraccionadas cada 4 h
Penicilina G procainica (bbo. 1 000 000 UI)	i.m.	500 000 a 1000 000 U	25 000 a 50 000 U/kg	una o dos veces al día
Penicilina G benzatínica (bbo. 1 200 000 UI)	i.m.	1 200 000 U	600 000 U	una vez al mes
Penicilina V (tab. 250 mg, susp. 125 mg/5mL)	oral	250 a 500 mg	25 a 50 mg/kg/d	cada 6 h
Ampicilina (cap. 250 mg, susp 125 o 250 mg/5 mL, frasco-amp. 1 g)	i.m. oral i.v	250 a 500 mg 1 a 2 g	50 a 100 mg/kg/d 100 a 200 mg/kg/d	cada 6 h cada 4 a 6 h
Amoxicilina (cap. 250 mg, 500 mg)	oral	0,75 a 1,5 g/d	25 a 50 mg/kg/d	cada 8 h
Oxacilina (cap. 250 mg)	oral	500 mg y 1 g	50 y 100 1 g mg/kg/d	cada 4 a 6 h
Cefalexina (tab. o cap. 250 y 500 mg, susp. 125 mg/5 mL)	oral	250 mg a 1 g	25 a 100 mg/kg/d	cada 6 h
Cefazolina (frasco-amp. 500 mg-1 g)	i.m. o i.v	0,5 a 2 g	50 a 100 mg/kg/d	cada 6 a 8 h
Cefoxitina (frasco-amp. 1-2 g)	i.m. o i.v	1 a 2 g	80 a 160 mg/kg/d	cada 4 a 6 h
Ceftriaxona (bbo. 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g)	i.m. o i.v.	1 a 2 g	50 a 100 mg/kg/d (sin superar 4 g)	cada 12 h
Quinolonas				
Ácido nalidíxico (tab. 500 mg)	oral	1 g	55 mg/kg/d	cada 6 h
Ciprofloxacino (comp. 250, 500 mg, frasco-amp. 100, 200, 400 mg/100 mL)	oral i.v	250 a 750 mg	200 a 400 mg	cada 12 h
Aminoglucósidos				
Gentamicina (amp. 20, 80 y 400 mg)	i.m. o i.v.	1 a 1,7 mg/kg	1 a 2,5 mg/kg	cada 8 h
Amikacina (amp. 100, 250 y 500 mg)	i.m. o i.v.	15 mg/kg/d	15 a 22,5 mg/kg/d	cada 12-8 h
Glicopéptidos				
Vancomicina (frasco-amp. 500 mg, 1 g en 10 mL)	i.v. oral.	500 mg-1 g	40 mg/kg/d	cada 6 a 12 h
Rifamicinas				
Rifampicina (cap. 300, 600 mg, frasco-amp. 600 mg)	oral o i.v.	300-600 mg	5 -20 mg/kg	cada 12 h
Nitrofuranos				
Nitrofurantoína (tab. 100 mg, bbo. 180 mg/15 mL).	oral o i.v.	50 a 100 mg	5 a 7 mg/kg/d	cada 6 h
Tetraciclinas				
Tetraciclina (tab. 250 mg, susp. 125 mg/ 5 mL, bbo. 100, 200 y 500 mg)	oral o i.v.	250 a 500 mg	25 a 50 mg/kg/d 10 a 25 mg/kg/d**	cada 6 h * cada 8-12 h
Doxiciclina (comp. 50 o 100 mg)	oral	100 mg	4 mg/kg/d **	cada 12 h *
Macrólidos				
Eritromicina (tab. 250 mg, comp. 500 mg, susp. 125 mg/5 mL, bbo. 250 mg)	oral o i.v.	250 mg a 1 g hasta 4 g/d	30 a 50 mg/kg/d 20 a 40 mg/kg/d	cada 6 a 8 h
Claritromicina (comp. 250 o 500 mg)	oral	250 a 500 mg	7,5 mg/kg/d	cada 12 h
Azitromicina (comp. 500 mg, susp. 100 mg/5 mL)	oral	500-250 mg	10-5 mg/kg/d	cada 24 h

(continuación tabla 6.18)

Fármaco/presentación	Vía	Dosis adulto	Dosis pediátrica	Intervalos
Fenicoles				
Cloranfenicol (grageas 250 mg, susp. 125 mg/5 mL, amp. 1 g, colirio)	oral o i.v.	50-100 mg/kg/d	50 mg/kg/d ***	cada 6 h
Sulfamidas				
Sulfisoxazol (tab. 500 mg)	oral	1 g	150 mg/kg/d	cada 4 a 6 h
Sulfametoxazol SMX (tab. 500 mg)	oral	1 g	25 a 30 mg/kg	cada 12 h
Sulfamidas y pirimetaminas				
TMP-SMX (tab. 160 mg de TMP y 800 mg de SMX o 80 mg de TMP y 400 mg de SMX, amp. 80 mg de TMP y 400 mg de SMX).	oral i.v	1 o 2 tabletas 8-12 mg/kg de TMP y de 40-60 mg/kg de SMX	8 mg/kg de TMP y 40 mg/kg de SMX 8-12 mg/kg de TMP y de 40-60 mg/kg de SMX	cada 12 h cada 6, 8 o 12 h, a pasar en 60-90 min

* 1 h antes o 2 h después.

** no a menores de 8 años.

*** no en recién nacidos.

Bibliografía

- Chambers, H.F. (2007). Betalactam antibiotics & other inhibitors of cell wall synthesis; Chloramphenicol, Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin & Streptogramins; Aminoglycosides & Spectinomycin; Sulfonamides, Trimethoprim & Quinolones. En Katzung, B.G. Basic & Clinical Pharmacology. 10th Ed. McGraw-Hill, pp. 734-781.
- Chambers, H. F. y W.A. Petri (2001): Quimioterapia de las enfermedades microbianas. En Goodman & Gilman; Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés]; (J.G. Hardman, L.E. Limbird y A. Goodman Gilman eds.). McGraw-Hill Interamericana, México, (2003), 10ma. Ed., Vol II, pp. 1159-1288.
- Cleveland, L., D.S. Aschenbrenner, S.J. Venable y J.A.P. Yansen (1999): Nursing Management in Drug Therapy. Lippincott, Philadelphia, 1114 pp.
- Fisby, A.J. (1995): Introduction on the Use of Antibiotics Guideline. Thomas Jefferson University, [INTERNET (<http://jeffline.tju.edu/cwis/oac/antibiotics-guide/into.html>)].
- Grupo MSD. Fármacos antibacterianos. Merck Sharp & Dohme de España. 2000 [INTERNET (<http://www.msd.es/publicaciones/mmmerck/MM-13-153.htm>)].
- Halloway, W.J. y D. Palmer (1996): Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections. Am J Med, 24:100(6A):52S-59S.
- Hernández- Sampelayo, T., J.A. Gómez, M.L. Navarro y P. Cristóbal (1995): Infección en el paciente pediátrico y neonatal. Medicina, 7 (77): 3405-3419.
- Karch, A.M. (2000): Chemotherapeutic Agents. En Focus on Nursing Pharmacology. Lippincott, USA, Parte 2, Cap 7, pp. 55-92.
- Kizior, R.J., A.M. Rossington y N.L. Pinnell (1996): Antibiotics. En Nursing Pharmacology (Pinnell N. L. ed.) W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 551-555.
- Linare, B.A. (2002): Temas de Antimicrobianos. Colección Salud y Sociedad. Ediciones Universidad Simón Bolívar, Colombia.
- Llop Hernández, A., M.M. Valdés-Dapena Vivanco y J.L. Zuazo Silva (2001): Esterilización y desinfección. Microbiología y Parasitología. En Microbiología y Parasitología Médica. Editorial Ciencias Médicas, Cuba. Tomo I, pp. 74-8 662.
- Madoff, L.C. y D.L. Kasper (2001): Introducción a las enfermedades infecciosas: Interacciones entre el hospedador y el parásito. En Harrison; Principios de Medicina Interna [traducido del inglés]. (E. Braunwald, S.L., Hauser, A.S., Fauci, D.L., Longo, J.L., Jameson, et al, eds.). McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 15 ta. Ed., Vol. I, pp. 905-909.
- Mandell, G.L. (2000): Introducción a las enfermedades microbianas. En CECIL Tratado de Medicina Interna [traducido del inglés]. (Goldman, L. y J.C. Bennett eds.). McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 21ra. Ed., Vol. II, pp. 1729-1730.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): Mosby's Pharmacology in Nursing. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Mensa, J., Gatell, J.M., Martínez, J.A., Torres A., Ruiz, P.G., et al (2001): Infecciones en Urgencias. Editorial Antares España, 3ra. Ed., pp. 332-333.
- Peña Machado, M. (2002): Generalidades de la quimioterapia antimicrobiana En Farmacología General (Morón-Levy, comps.), Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, pp. 179-194.
- Pinnell, L.M. (1996): Nursing Pharmacology. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 704-764.
- Pradillo García, P. comp. (2003): Farmacología en Enfermería. Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, 534 pp.
- Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter, eds. (1999): Pharmacology. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 4ta. Ed., pp. 648-663.



Capítulo 7

Antimicrobianos en enfermedades producidas por micobacterias: tuberculosis y lepra

Dra. María del Carmen Martínez Torres

Existen 3 tipos importantes de micobacterias patógenas para el hombre: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* y las micobacterias no tuberculosas (complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, entre otras). Todas pertenecen a la familia *Mycobacteriaceae* y tienen características comunes como, la capacidad de resistencia a la decoloración con una mezcla de ácido y alcohol (ácido-alcohol resistencia); su crecimiento relativamente lento, ser aerobias estrictas e inducir una respuesta granulomatosa en los tejidos del hospedero susceptible.

El tratamiento de las infecciones por micobacterias se ha vuelto un problema cada vez más importante y difícil por la aparición de microorganismos resistentes a múltiples fármacos y por la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que se ha acompañado de un incremento extraordinario en la frecuencia de la tuberculosis e infecciones por el complejo *M. avium*.

En este capítulo se estudian las características farmacológicas de los medicamentos utilizados en la quimioterapia de la tuberculosis y la lepra.

Fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad pandémica, transmisible, prevenible y curable, cuya existencia se conoce desde los orígenes de la humanidad; durante siglos fue una enfermedad mortal y no se disponía de fármacos para su tratamiento.

Con la introducción de la estreptomycin en 1947 y posteriormente la isoniacida y la rifampicina comenzó

una etapa prometedora en el manejo de esta enfermedad, creando la esperanza de una fácil curación y de una erradicación completa.

En la actualidad sigue siendo un problema de salud pública a nivel global, se plantea que alrededor de un tercio de la población mundial está infectada, cada año se producen entre 8 y 10 millones de nuevos casos y alrededor de 3 millones de personas mueren a causa de un tratamiento demorado, inapropiado o inexistente. La enfermedad está fuera de control en muchas partes del mundo y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ha provocado un aumento evidente del número de casos.

La tuberculosis es la infección producida por *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo acidorresistente aerobio; su forma clínica fundamental es la pulmonar, aunque puede localizarse también en tracto genitourinario, gastrointestinal, meninges, huesos y articulaciones, etc.

Los recursos esenciales para evitar la extensión de la enfermedad son la detección precoz de los casos activos, la instauración rápida de un tratamiento eficaz para evitar los nuevos contagios y la quimioprofilaxis.

Desde el punto de vista sanitario, el tratamiento de la tuberculosis debe verse como un problema de salud individual, que implica la curación del enfermo y como un problema de salud pública para interrumpir la transmisión de *M. tuberculosis* en la comunidad.

Patogenia e inmunidad. El contagio es fundamentalmente por vía inhalatoria, es raro por vía digestiva y excepcional por inoculación cutánea. Desde la puerta de entrada, que habitualmente es el pulmón, se extiende de forma directa por diseminación broncogénica o el bacilo es transportado por vía linfática o hematogénica por todo el organismo. La historia natural de la enfermedad

está relacionada con las defensas del hospedero. El bacilo no elabora toxinas; la enfermedad y la destrucción de los tejidos son producidas por productos que elabora el organismo en respuesta a la infección.

En la primoinfección, cuando el bacilo tuberculoso llega al pulmón va por vía aérea a los lóbulos inferiores que son los más ventilados, donde es fagocitado por los macrófagos alveolares, estos no logran destruirlo y el bacilo consigue multiplicarse dentro del macrófago. Este último infectado secreta citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa) y quimiocinas que desencadenan un proceso inflamatorio local y una respuesta inespecífica de defensa que se caracteriza por acúmulo de neutrófilos y monocitos. En esta lucha la respuesta innata del hospedero fracasa y el bacilo consigue diseminarse sistémicamente por vía linfática y hematógena. Como consecuencia, se produce una respuesta de hipersensibilidad retardada, los linfocitos se localizan en el foco primario y en los secundarios y se genera el granuloma, que no es más que un núcleo de macrófagos infectados rodeado de linfocitos, los que en esta etapa producen interferón gamma, se activan los macrófagos y se consigue destruir aproximadamente el 90 % de los bacilos, logrando el control de la infección pero no su esterilización.

El granuloma crónico también se caracteriza por poseer un tejido necrótico caseoso, que es una trama de fibrina rica en ácido hialurónico y colágeno de aspecto similar al queso, que contiene bacilos extracelulares de metabolismo lento, difíciles de destruir por los macrófagos. Habitualmente cerca del 90 % de la población bacilar de este granuloma es destruida previa fibrosis y reabsorción del mismo, en un proceso de años de evolución. En un por ciento menor, el caseum se licua permitiendo la formación de cavidades con la entrada del oxígeno del aire, lo que favorece la multiplicación de los bacilos. La caverna puede colapsarse y calcificarse, quedando en su interior bacilos persistentes susceptibles de reactivaciones futuras (Fig. 7.1).

Bases bacteriológicas del tratamiento. Los fármacos antituberculosos para actuar necesitan que el bacilo TB se encuentre en fase de multiplicación, la frecuencia con que el bacilo se multiplica y la intensidad de su actividad metabólica depende de la concentración de oxígeno, por su aerobiosis estricta, y del pH del medio en que se encuentra.

No todos los bacilos tienen las mismas características, se considera que existen cuatro tipos de poblaciones bacilares que se identifican con las letras A, B, C y D, sus características se muestran en la tabla 7.1 y Fig. 7.2.

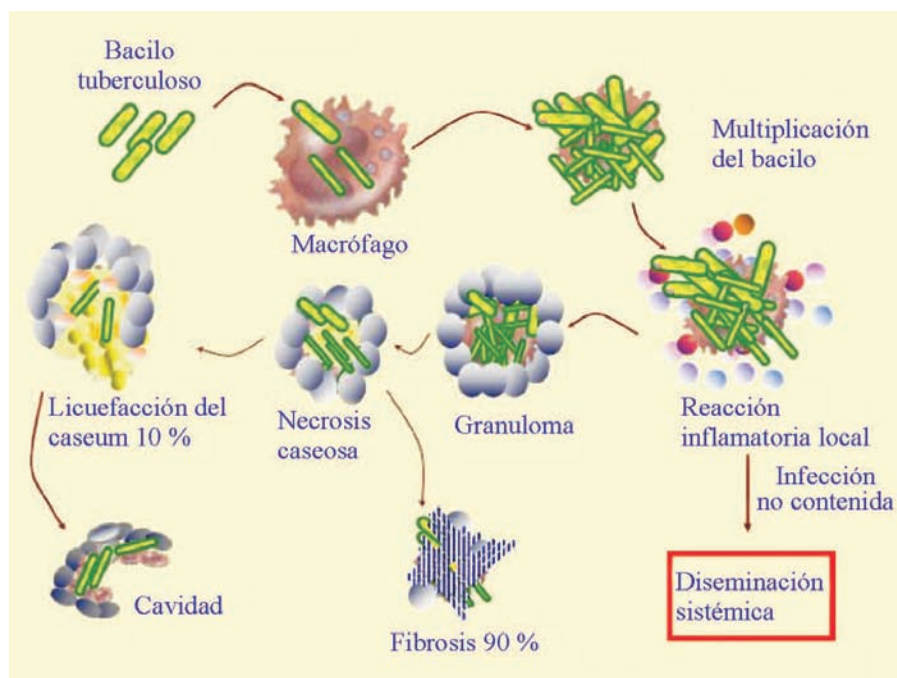


Fig. 7.1. Patogenia de la tuberculosis. En el momento de la diseminación del bacilo tuberculoso o por la persistencia bacilar, se produce una serie de lesiones destructivas en el organismo como resultado de la respuesta inmunológica del hospedero. En estas lesiones y en los macrófagos el bacilo logra multiplicarse.

Desde el inicio de la quimioterapia de esta enfermedad se observó la capacidad del bacilo para hacerse resistente rápidamente cuando los fármacos se usan en monoterapia, la aparición de mutantes resistentes está relacionada con:

- La densidad de la población bacilar.
Isoniacida (H) es de 10^5 - 10^6 bacilos
Rifampicina (R) 10^7 - 10^8 bacilos
Estreptomicina (S) 10^5 - 10^6 bacilos
Piracinamida (Z) 10^2 - 10^4 bacilos
Etambutol (E) 10^6 bacilos
- Velocidad de crecimiento bacilar.
- El tiempo de exposición al fármaco.
- Las características de los diferentes fármacos.

Es alarmante el hecho de que cada vez con mayor frecuencia se aíslan cepas resistentes a más de un fármaco, definiéndose como multirresistentes si son resistentes, al menos, a la isoniacida y la rifampicina por ser las más comunes. El estudio de estas cepas sugiere que son el resultado de varias mutaciones y que cada una produce resistencia a un antibiótico individual. En este análisis se debe distinguir entre resistencia natural, primaria y secundaria (tabla 7.2).

Tabla 7.1. Poblaciones bacilares.

Poblaciones bacilares	Características
A	Bacilos en multiplicación activa y rápida que se hallan en el medio óptimo de la pared cavitaria (ph 6,5-7,0, máxima oxigenación y localización extracelular); constituyen la mayor población bacilar siendo responsables del fracaso del tratamiento por la aparición de mutantes espontáneas resistentes.
B	Bacilos de crecimiento lento, localizados intracelularmente en los macrófagos, donde el medio es ácido, por lo que la población de bacilos es menor, carece de mutantes resistentes pero son responsables de las recaídas.
C	Bacilos de crecimiento intermitente, localizados extracelularmente en el caseum sólido, que es un medio desfavorable, son responsables de las recaídas.
D	Bacilos persistentes, refractarios a los fármacos que deben ser eliminados por los mecanismos de defensa del hospedero.

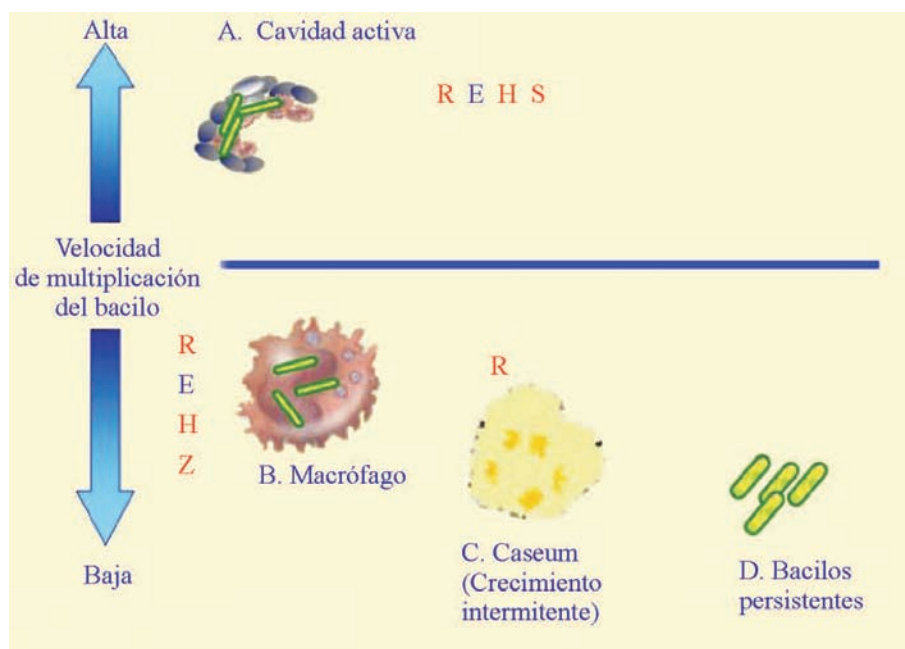


Fig. 7.2. Poblaciones bacilares y sitios de acción de los fármacos antituberculosos. Los fármacos antituberculosos: rifampicina (R), isoniacida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E), estreptomicina (S), actúan de forma diferente en las poblaciones bacilares A, B, C (ver tabla 7.1). Los bacilos persistentes no son eliminados por los fármacos y deben ser controlados por las defensas del organismo.

Tabla 7.2. Características de la resistencia del bacilo TB.

Tipo de resistencia	Modo de aparición	Causas	Recomendación para evitarla
Natural	Aparece sin que la cepa bacteriana haya estado expuesta al fármaco.	Mutaciones que ocurren al azar en poblaciones bacterianas numerosas.	Uso de varios fármacos, por lo improbable de la aparición de resistencia natural a más de un fármaco.
Primaria	La infección se produce por el contagio con un bacilo que ya era resistente al antimicrobiano.	Diseminación de bacilos resistentes.	Medidas higiénicas que eviten la diseminación de bacilos resistentes a partir de enfermos sin tratar o en el transcurso del tratamiento.
Secundaria	Se desarrolla en bacilos que son sensibles al inicio y se vuelven resistentes durante el tratamiento.	- Monoterapia. - Tratamientos inadecuados. - Tratamientos incompletos.	Uso de varios fármacos. La multiterapia reduce la posibilidad de que aparezcan mutantes.

Tratamiento farmacológico. Las peculiaridades del bacilo TB hacen que la terapéutica de esta enfermedad sea algo compleja por el número de fármacos que se necesitan, por la duración del tratamiento y la posibilidad de aparición de efectos adversos; no obstante, con los fármacos disponibles y los esquemas de tratamiento con varios medicamentos se logran buenos resultados y menor incidencia de resistencia; de modo tal que la quimioterapia juega un papel determinante y para ello se han definido metas y objetivos.

Las metas son:

- Lograr negativizar el esputo, lo más rápido posible.
- Lograr la cura completa, tan pronto como sea posible y evitar las recaídas.
- Prevenir la aparición de resistencia a los medicamentos.

Los objetivos son:

- Garantizar el tratamiento más seguro y más efectivo, en el menor tiempo posible.
- Usar múltiples medicamentos a los que *Mycobacterium tuberculosis* sea sensible. Nunca se añadirá un medicamento solo a un esquema que no sea efectivo.
- Asegurar adherencia al tratamiento, en lo posible bajo supervisión directa.

Esquemas de tratamiento. Para lograr el control adecuado de esta enfermedad se han propuesto diferentes esquemas de tratamiento con 2, 3 o 4 fármacos, la Sociedad Americana del Tórax y el Centro para el Control de las Enfermedades de Atlanta recomiendan usar, desde el principio, los esquemas con 4 fármacos, especialmente cuando se sospecha resistencia.

En el programa cubano se usan varios fármacos y el tratamiento acortado directamente observado por algún miembro del equipo de salud.

El tratamiento adecuado de esta enfermedad requiere que los pacientes sean correctamente clasificados en las siguientes categorías:

- *Categoría I:* casos nuevos de TB pulmonar con Baciloscopia (B) (+), casos de TB pulmonar con B (+) gravemente enfermos, casos nuevos de formas graves de TB extrapulmonar.
- *Categoría II:* Casos con tratamiento previo. Necesidad de tratar nuevamente por recaídas, fracasos y abandonos en segunda fase.
- *Categoría III:* Casos nuevos con B (-) y casos nuevos de formas menos graves de TB extrapulmonar.
- *Categoría IV:* Casos crónicos.

Según sea clasificado el enfermo se le aplicará el esquema de tratamiento apropiado, a continuación se muestra el que se emplea para la categoría I que es el que se aplica en Atención Primaria de Salud. El tratamiento del resto de las categorías se realiza a nivel terciario, por personal especializado, y puede incluir diferentes combinaciones de fármacos de primera y segunda línea.

Esquema de tratamiento en Cuba

Primera fase

Duración: 10 semanas.

Cantidad de dosis: 60.

Frecuencia de tratamiento: diaria.

Cantidad de fármacos: 4.

Cuadro 7.1. Esquema de tratamiento en Cuba. Primera fase.

Fármaco	Dosis diaria (mg/kg)	Dosis máxima (mg)
Isoniacida	5	300
Rifampicina	10	600
Pirazinamida	15-30	1500
Etambutol	15-25	1000

Segunda fase

Duración: 20 semanas.

Cantidad de dosis: 40.

Frecuencia de tratamiento: 2 veces por semana.

Cantidad de fármacos: 2.

Cuadro 7.2. Esquema de tratamiento en Cuba. Segunda fase.

Fármaco	Dosis diaria (mg/kg)	Dosis máxima (mg)
Isoniacida	15	750
Rifampicina	10	600

Fuente: Formulario Nacional de Medicamentos, 2006.

Clasificación de los fármacos empleados en la tuberculosis (TB). Algunos autores los clasifican según su actividad antimicrobiana en bactericidas y bacteriostáticos, pero la más aceptada es la que los agrupa, atendiendo a su valor terapéutico, en fármacos de primera línea y de segunda línea (Fig. 7.3).

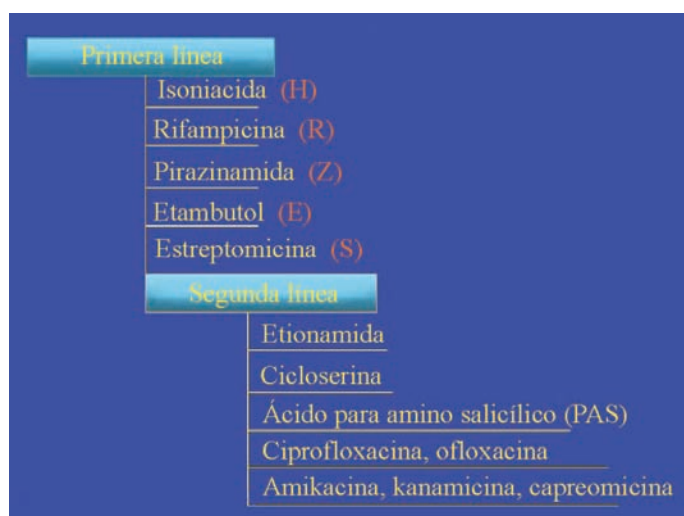


Fig. 7.3. Fármacos para el tratamiento de la tuberculosis. Los fármacos de primera línea son los más empleados en los esquemas de tratamiento, en los diferentes niveles de la atención médica, dada su eficacia en los esquemas combinados. Los de segunda línea en general, no han demostrado mayor eficacia ni un perfil de efectos adversos más favorable, se usan de forma limitada en casos de resistencia o toxicidad a los de primera línea.

Fármacos de primera línea

Isoniacida

Es la hidrazida del ácido isonicotínico, descubierta en 1945 a partir de la observación de que la nicotina poseía acción tuberculostática. Es un profármaco que es transformado por los propios microorganismos en un compuesto biológicamente activo.

Actividad antimicrobiana. Su actividad se limita a las micobacterias, es altamente eficaz contra *M. tuberculosis*, comportándose como bacteriostática contra los bacilos en estado de reposo.

Es bactericida contra los bacilos en fase de crecimiento rápido del medio extracelular cavitario; también, aunque menos potente, frente a los bacilos intracelulares que se reproducen de forma lenta en los macrófagos. En concentraciones elevadas puede ser útil contra *Mycobacterium kansasii*.

Resistencia microbiana. Es frecuente cuando se administra en monoterapia, como consecuencia de la aparición de mutantes resistentes. Existen diferentes tipos de mutantes pero el 90 % de estos se relacionan con defectos enzimáticos como, alteraciones en la catalasa peroxidasa, necesaria para el paso de la isoniácida a su forma activa y otras que impiden la acción del fármaco sobre la síntesis de ácidos micólicos.

Mecanismo de acción. La isoniácida afecta numerosas funciones biológicas del bacilo, pero no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, al parecer se relaciona con su capacidad para inhibir la síntesis de ácidos micólicos que son componentes lipídicos específicos de la pared de la micobacteria, esenciales para su crecimiento, división y viabilidad.

Farmacocinética. Su absorción por vía oral es buena, pero puede afectarse si se toma con antiácidos que contienen aluminio; su biodisponibilidad puede ser hasta de un 90 %. La absorción parenteral también es buena, aunque rara vez se utiliza esta vía. La concentración plasmática máxima se alcanza en 1 o 2 h después de administrada.

Difunde bien hacia todos los fluidos y tejidos corporales incluyendo el líquido cefalorraquídeo y lesiones caseosas (lesiones necróticas con consistencia similar al queso).

Se metaboliza por hidrólisis y acetilación, esta última depende de factores genéticos que determinan si una persona es acetilador rápido o lento. En pacientes con insuficiencia hepática crónica disminuye el metabolismo y debe ajustarse la dosis.

Se excreta predominantemente de forma inactiva. En los acetiladores lentos, el fármaco puede acumularse hasta cifras tóxicas cuando existe daño en la función renal.

El tiempo de vida media es de 80 min en los acetiladores rápidos y de 3 h en los lentos, pero esto no suele tener repercusión clínica.

Reacciones adversas. La frecuencia de aparición es baja, pueden presentarse en aproximadamente el 5 % de los pacientes y debe observarse con cuidado las manifestaciones de alteraciones hepáticas y del sistema nervioso central y periférico.

Las alteraciones neurológicas se relacionan con un déficit de piridoxina. La neuropatía periférica es el efecto más común y aparece con mayor frecuencia en acetiladores lentos, diabéticos, en personas malnutridas, anémicas y en alcohólicos; la administración profiláctica de piridoxina (vitamina B₆) previene esta neuropatía.

Otras manifestaciones de neurotoxicidad son: mareos, ataxia, parestesias, estupor, psicosis, convulsiones y encefalopatía tóxica.

La hepatotoxicidad es el efecto más grave, es rara en personas jóvenes y su incidencia aumenta en los mayores de 50 años, en alcohólicos, en pacientes con daño hepático previo o cuando se asocia a otros fármacos hepatotóxicos.

Se han reportado también erupciones cutáneas, fiebre, trastornos hematológicos, vasculitis, síndromes artríticos y molestias gástricas.

Interacciones. Los antiácidos que contienen aluminio disminuyen su absorción. La isoniácida disminuye el metabolismo de la fenitoína, carbamazepina y etosuximida, aumentando las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de estos fármacos.

Precauciones. En el embarazo solo debe usarse cuando los beneficios superen los riesgos (categoría C). Debe chequearse sistemáticamente la función hepática. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Presentación, dosis y usos

Isoniacida

- Oral: tabletas 50, 100 y 300 mg
Jarabe 50 mg/5 mL
- Parenteral: solución para inyección 100 mg/mL

Usos:

- Tuberculosis (dosis ver esquema de tratamiento).
- Quimioprofilaxis en pacientes con riesgo de desarrollar una TB en dosis de 5 mg/kg/d.
- Otras infecciones atípicas por micobacterias.

- Para disminuir los temblores asociados a la esclerosis múltiple.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Preguntar sobre antecedentes de tratamientos previos con el fármaco o historia de alergia.
- Indagar sobre antecedentes patológicos que limiten el uso de este medicamento, especialmente afecciones hepáticas, alcoholismo y diabetes.
- Interrogar sobre el consumo concurrente de otros medicamentos, especialmente antiácidos que contengan aluminio y antiepilépticos.
- Comprobar que se hayan tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.
- Valorar estado nutricional del paciente.

Intervención

- Verificar la forma de presentación del medicamento.
- Administrar el fármaco en la dosis y el horario establecido para evitar incumplimientos.
- Administrar el medicamento 1 h antes o 2 h después de antiácidos, si el paciente necesita tomar los mismos.

Educación paciente-familia

- Educar sobre todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma y evitar su transmisión.
- Explicar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar previamente al médico.
- Destacar la importancia de no abandonar el tratamiento a pesar de su duración.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado del tratamiento.
- Monitorear y notificar si aparecen efectos adversos, especialmente la presencia de manifestaciones de hepatotoxicidad o neuropatía periférica.
- Comprobar respuesta clínica al tratamiento.

Rifampicina

Pertenece al grupo de las rifamicinas, es un derivado semisintético de la rifampicina B, antibiótico obtenido de *Streptomyces mediterranei*.

Actividad antimicrobiana. Es un antibiótico de amplio espectro, activo contra numerosas micobacterias, tanto típicas como atípicas, bacterias grampositivas y gramnegativas.

Tiene acción bactericida contra los bacilos TB, tanto extracelulares, como intracelulares.

Resistencia bacteriana. Los microorganismos sensibles y entre ellos *M. tuberculosis* pueden desarrollar rápida resistencia cuando se administra en monoterapia. El mecanismo responsable de esta resistencia es una mutación localizada en el gen que codifica para la subunidad beta de la ARN polimerasa dependiente del ADN, enzima blanco de la acción del fármaco.

Mecanismo de acción. La rifampicina se fija de manera específica a la subunidad beta de la ARN polimerasa dependiente del ADN de la bacteria, inhibiendo la síntesis de ARN por supresión de la etapa de iniciación, siendo específica para las células procariotas.

Farmacocinética. Adecuada absorción oral con una alta biodisponibilidad, los alimentos pueden interferir en la velocidad e intensidad de la absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas se logran de 2 a 4 h después de la absorción oral.

Se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, dando un color anaranjado a la saliva, esputo, sudor, lágrimas, semen, orina y heces. Pasa al LCR y atraviesa la barrera placentaria.

Se excreta parte en la orina y parte en la bilis, sufre circulación enterohepática produciéndose un metabolismo progresivo del fármaco por desacetilación durante sus repetidos pasos a través del hígado. El metabolito se absorbe peor en el tracto gastrointestinal, pero conserva su actividad antimicrobiana.

El tiempo de vida media varía de 2 a 5 h, aumentando en casos de insuficiencia hepática.

Reacciones adversas. En general, no son frecuentes ya que ocurren en el 4 % de los pacientes tratados con el fármaco, los más comunes son molestias digestivas, erupciones cutáneas, fiebre, mialgias y artralgias.

La reacción más importante es a nivel hepático con la aparición de ictericia; el alcoholismo, el daño hepático previo, la edad avanzada y el uso concomitante de otros fármacos hepatotóxicos incrementan la frecuencia de esta disfunción.

En ocasiones aparece una reacción de tipo inmunológica que se ha asociado con los regímenes

intermitentes y se caracteriza por un síndrome similar a la gripe con disnea y sibilancias; a veces púrpura, hemólisis con hematuria y hemoglobinuria e insuficiencia renal.

Se han reportado también síntomas relacionados con el SNC como cefalea, fatiga, somnolencia, mareos, ataxia, desorientación y parestesias.

Interacciones. La rifampicina acelera el metabolismo de los corticoesteroides, anticonceptivos, anticoagulantes orales, hipoglicemiantes orales, propranolol, ketoconazol y dapsona. Por el mismo mecanismo puede precipitar un síndrome de abstinencia por metadona.

Actualmente es bien conocida su interferencia con fármacos antirretrovirales de las familias de los inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no nucleósidos, por tanto, en los pacientes con coinfección TB-VIH se prefiere la rifabutina.

Precauciones. En el embarazo, atraviesa la barrera placentaria y se desconoce su potencial teratogénico (categoría de riesgo C) en la lactancia, pues se excreta en la leche materna.

Evaluar la función hepática al inicio y durante el tratamiento.

Valorar su uso en alcoholísticos.

Presentación, dosis y usos

Rifampicina

- Oral: cápsulas 150 y 300 mg.
- Parenteral: bulbos 600 mg.

Dosis: ver esquema de tratamiento.

Usos: Tuberculosis.

Lepra.

Otras infecciones por micobacterias, especialmente *M. avium*.

- Profilaxis de las infecciones por meningococo y *H. influenzae*.
- Endocarditis por *Estafilococos meticilina* resistentes.

PAE

Valoración

- Preguntar sobre antecedentes de tratamientos previos con el fármaco o historia de alergia.
- Indagar sobre antecedentes patológicos que limiten el uso de este medicamento, especialmente alcoholismo y afecciones hepáticas.
- Interrogar sobre el consumo concurrente de otros medicamentos, puede disminuir el efecto de varios fármacos al inducir su metabolismo.

- Comprobar que se hayan tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.

Intervención

- Verificar la forma de presentación del medicamento.
- Administrar el fármaco en la dosis y el horario establecido para evitar incumplimientos.
- Administrar el fármaco alejado de los alimentos.

Educación paciente-familia

- Educar sobre todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma y evitar su transmisión.
- Explicar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar previamente al médico.
- Destacar la importancia de no abandonar el tratamiento a pesar de su duración.
- Orientar que debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- Informar al paciente que es normal y propio del medicamento un color anaranjado en la orina y otros fluidos corporales.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado del tratamiento.
- Monitorear y notificar si aparecen efectos adversos, especialmente la presencia de manifestaciones de hepatotoxicidad.

Otras rifamicinas

Rifabutina. Este fármaco, en comparación con la rifampicina presenta una mejor absorción en la enfermedad avanzada por VIH, mejor tolerancia cuando se produce hepatotoxicidad por rifampicina y menos interacciones medicamentosas.

A pesar de su limitada experiencia en el tratamiento de la tuberculosis parece demostrar, cuanto menos, resultados similares a los de la rifampicina, tanto en pacientes VIH +, como negativos.

En los últimos años se ha utilizado extensamente en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes VIH+, por su menor interacción con los antirretrovirales.

Rifapentina. Este fármaco tiene una vida media más larga pero similar toxicidad y resistencia cruzada con la rifampicina.

La posibilidad de administrarla una vez por semana es su principal atractivo, por lo que su empleo potencial sería formando parte de las pautas intermitentes

debido a su larga vida media, pero falta experiencia clínica que permita establecer claramente su papel en el tratamiento de la tuberculosis.

Pirazinamida

El fármaco es un análogo sintético de la nicotinamida y es metabolizado a ácido pirazinoico, que es su forma activa, por la acción de una pirazinamidasa micobacteriana.

Actividad antimicrobiana. Es inactivo a pH neutro, su actividad se manifiesta solo en medio ácido, por lo que es un eficaz bactericida contra los bacilos de localización intracelular dentro de los macrófagos.

Resistencia bacteriana. Utilizado en monoterapia, se desarrolla resistencia rápidamente, debido a mutaciones que afectan la conversión de la pirazinamida a su forma activa.

Mecanismo de acción. No se conoce.

Farmacocinética. Se absorbe bien tras su administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1 h; se distribuye ampliamente por los tejidos y penetra al líquido cefalorraquídeo. Es metabolizada por hidrólisis seguida de hidroxilación. Se excreta por el riñón casi totalmente metabolizado, su tiempo de vida media es variable entre 4 y 10 h.

Reacciones adversas. La más importante es la hepatotoxicidad y está relacionado con la dosis, a las dosis empleadas actualmente y por cortos períodos de tiempo este efecto es menor, pero siempre es necesario vigilar la función hepática antes y durante el tratamiento con pirazinamida.

Otros efectos incluyen retención de uratos que puede precipitar ataques de gota, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, artralgias, erupciones cutáneas y fotosensibilidad.

Interacciones. Disminuye la actividad antigotosa de alopurinol y colchicina.

Presentación, dosis y usos

Pirazinamida

- Oral: tabletas 500 mg.

Usos: tuberculosis (dosis ver esquema de tratamiento).

PAE

Valoración

- Preguntar sobre antecedentes de tratamientos previos con el fármaco o historia de alergia.

- Indagar sobre antecedentes patológicos que limiten el uso de este medicamento, especialmente afecciones hepáticas y gota.
- Interrogar sobre el consumo concurrente de otros medicamentos, especialmente antigotosos y fármacos hepatotóxicos.
- Comprobar que se hayan tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.

Intervención

- Verificar la forma de presentación del medicamento.
- Administrar el fármaco en la dosis y el horario establecido para evitar incumplimientos.
- Vigilar la función hepática durante el tratamiento.

Educación paciente-familia

- Educar sobre todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma y evitar su transmisión.
- Explicar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar previamente al médico.
- Destacar la importancia de no abandonar el tratamiento a pesar de su duración.
- Orientar que debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- Informar al paciente que puede aparecer fotosensibilidad.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado del tratamiento.
- Monitorear y notificar si aparecen efectos adversos, especialmente la presencia de manifestaciones de hepatotoxicidad.
- Comprobar respuesta clínica al tratamiento.

Etambutol

Es un fármaco sintético que actúa exclusivamente contra las micobacterias.

Actividad antimicrobiana. Es activo contra la mayoría de las cepas de *M. tuberculosis*, *M. kansasii* y otras del complejo *M. avium*. Su acción es bacteriostática, incluso sobre las cepas resistentes a isoniácida y rifampicina.

Resistencia bacteriana. Aparece cuando se administra en monoterapia, aunque más lentamente que con otros antituberculosos, debido a mutaciones que llevan a la sobreexpresión de genes relacionados con sus sitios de acción.

Mecanismo de acción. No se conoce con exactitud, se plantean hipótesis sobre la inhibición de algún

material intracelular o componente de la pared, se piensa que puede inhibir la arabinosil transferasa micobacteriana, enzima involucrada en la síntesis de arabino glican que es un componente esencial de la pared celular de las micobacterias.

Farmacocinética. Se absorbe bien por vía oral, la biodisponibilidad es casi de 80 %. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 2 a 4 h después de su administración.

Su distribución es buena y penetra en el líquido cefalorraquídeo en concentraciones adecuadas para el tratamiento de la meningitis TB.

Se excreta por el riñón, en su mayor parte sin metabolizar. El tiempo de vida media es aproximadamente 3 a 4 h y puede elevarse en caso de insuficiencia renal.

Reacciones adversas. A las dosis recomendadas es poco tóxico. El efecto adverso más importante es la neuritis óptica retrobulbar, que se caracteriza por disminución de la agudeza y el campo visual, alteraciones para la percepción del color rojo y el verde y escotomas. La intensidad de la dificultad depende de la duración del tratamiento, puede ser unilateral o bilateral y generalmente es reversible al suspender el tratamiento.

Otros efectos reportados son fiebre medicamentosa, erupciones, prurito, artralgias, molestias gastrointestinales, cefalea, mareos, confusión y alucinaciones.

Puede producir hiperuricemia al competir con la excreción de ácido úrico.

Precauciones. En el embarazo, categoría de riesgo B. En niños no se recomienda su uso porque no se ha establecido su seguridad.

Deben realizarse exámenes oftalmológicos periódicos.

Presentación, dosis y usos

Etambutol

- Oral: tabletas 100, 250 y 400 mg.

Usos:

- Tuberculosis (dosis ver esquema de tratamiento).
- Profilaxis y tratamiento de la infección por *M. avium* en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

PAE

Valoración

- Preguntar sobre antecedentes de tratamientos previos con el fármaco o historia de alergia.

- Indagar sobre antecedentes patológicos que limiten el uso de este medicamento, especialmente enfermedad renal, gota y afecciones oculares.
- Interrogar sobre el consumo concurrente de otros medicamentos.
- Comprobar que se hayan tomado muestras para cultivo antes de administrar la primera dosis.

Intervención

- Verificar la forma de presentación del medicamento.
- Administrar el fármaco en la dosis y el horario establecido para evitar incumplimientos.
- Realizar chequeos oftalmológicos frecuentes, especialmente en niños y ancianos, por la dificultad para valorar la agudeza visual en estas edades.

Educación paciente-familia

- Educar sobre todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma y evitar su transmisión.
- Explicar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar previamente al médico.
- Destacar la importancia de no abandonar el tratamiento a pesar de su duración.
- Informar al paciente que pueden aparecer alteraciones visuales.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado del tratamiento.
- Monitorear y notificar si aparecen efectos adversos, especialmente la presencia de alteraciones visuales.
- Vigilar la aparición de alteraciones en la agudeza visual y la capacidad para diferenciar el rojo y el verde.
- Monitorear los niveles de ácido úrico.
- Comprobar respuesta clínica al tratamiento.

Estreptomina

Es un aminoglucósido cuyas características generales fueron expuestas en el capítulo de antibacterianos.

Su descubrimiento inició la quimioterapia de la tuberculosis, en la actualidad aunque es considerada entre los fármacos de primera línea ha sido desplazada de muchos de los esquemas de tratamiento inicial por la aparición de compuestos con un perfil más favorable.

Posee actividad bactericida contra los bacilos extracelulares localizados en las cavernas, como al resto de los fármacos se desarrolla rápida resistencia cuando se emplea solo.

Fármacos de segunda línea

Etionamida

Es la tiamida del ácido isonicotínico y presenta actividad bacteriostática contra *M. tuberculosis*, su actividad se ve limitada por las frecuentes reacciones adversas.

La absorción oral es buena, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en unas 3 h. Se distribuye de forma rápida y amplia alcanzando concentraciones notables en el líquido cefalorraquídeo. Es ampliamente metabolizado en el hígado y su tiempo de vida media es aproximadamente 2 h.

Los efectos indeseables más comunes son anorexia, náuseas, vómitos, salivación, sabor metálico e irritación gastrointestinal, lo que obliga a reducir la dosis en la mitad de los pacientes con la consiguiente pérdida de eficacia.

En el sistema nervioso produce perturbaciones olfativas, visión borrosa, parestesias, cefalea, trastornos mentales.

Se ha reportado también hepatotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad.

Cicloserina

Es un antibiótico de amplio espectro producido por *Streptomyces orchidaceus*, actualmente sintetizado. Tiene actividad bacteriostática contra *M. tuberculosis*.

Se absorbe bien después de la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a las 3 o 4 h; se distribuye en todos los tejidos y líquidos corporales, la concentración en el líquido cefalorraquídeo es similar a la plasmática.

Alrededor de un tercio del fármaco se excreta activo por la orina, su tiempo de vida media es de 8 a 12 h y puede acumularse en pacientes con daño renal.

Las reacciones adversas principales son en el SNC, pueden presentarse somnolencia, cefalea, confusión, nerviosismo y temblores, hiperreflexia, alteraciones visuales, crisis convulsivas, irritabilidad, reacciones psicóticas y depresión.

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia, las altas dosis y el alcohol aumentan el riesgo de convulsiones.

Ácido paraaminosalicílico (PAS)

Es un derivado del ácido salicílico y su acción bacteriostática débil se limita a *M. tuberculosis*. En monoterapia es de poca utilidad pero en combinación con isoniácida y estreptomycin retrasa la aparición de resistencia.

La absorción oral es buena, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 1,5 a 2 h, se distribuye ampliamente alcanzando altas concentraciones en el líquido pleural y tejido caseoso, sin embargo la concentración en el líquido cefalorraquídeo es pobre. Se metaboliza aproximadamente el 50 % del fármaco, la excreción puede retardarse en casos de disfunción renal y por el uso concomitante con probenecid, el tiempo de vida media es de alrededor de 1 h.

Su utilidad en el tratamiento de la TB ha disminuido notablemente por la aparición de fármacos más activos y mejor tolerados. La incidencia de efectos adversos es de un 10 a un 30 % y, aunque en general no son graves, pueden afectar el cumplimiento del tratamiento, predominan los trastornos gastrointestinales y los pacientes con úlcera casi no toleran el producto. Otros efectos incluyen fiebre, malestar general, erupciones cutáneas, leucopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica.

Otros fármacos de segunda línea

Se han utilizado también la *kanamicina*, *amikacina*, *tiacetazona* y *capreomicina*, que son fármacos de segunda línea, útiles en caso de resistencia; se administran por vía parenteral y tienen características farmacocinéticas y efectos adversos similares (ver aminoglucósidos).

La *ciprofloxacina* y *ofloxacina* inhiben el crecimiento de varias micobacterias, entre ellas *M. tuberculosis* y el complejo *M. avium* intracelular. Asociadas a otros agentes, pueden utilizarse en la TB resistente a otros fármacos (ver quinolonas).

Fármacos empleados en la quimioterapia de la lepra

La lepra (Enfermedad de Hansen) afecta de forma casi exclusiva al hombre, es una enfermedad infecciosa crónica y su agente causal es el bacilo ácido alcohol-resistente *Mycobacterium leprae*. Daña preferentemente los nervios periféricos y la piel, origi-

nando diversas lesiones cutáneas y pérdida de la conducción nerviosa.

Su curación sin lesiones permanentes es posible si se diagnostica precozmente y se establece el tratamiento correcto. De lo contrario, puede causar graves mutilaciones, deformidades e invalidez, que son la razón del estigma que acompaña a esta enfermedad en todas las culturas.

La vía de transmisión de una persona a otra no está bien precisada, lo que se relaciona con el largo período de incubación y con la falta de técnicas adecuadas para identificar el microorganismo en el ambiente.

Se considera una enfermedad de baja infectividad, no obstante en el mundo existen alrededor de 14 millones de casos; los índices de prevalencia más altos se encuentran en Asia y África, seguidas de Centro y Suramérica. Cuba se encuentra entre los países con una prevalencia menor de 1 por 10 000.

Parece poco probable, como sí se ha observado con la tuberculosis, que la pandemia de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA) tenga consecuencias graves para la incidencia de la lepra.

Existen diferentes formas clínicas que, de acuerdo al número de bacilos y las manifestaciones clínicas, se agrupan en multibacilar y paucibacilar (tabla 7.3).

Tabla 7.3. Tipos de lepra.

Tipos	Formas clínicas	No. de bacilos
Paucibacilar	L. indeterminada L. tuberculoide polar L. dimorfa tuberculoide	Pocos
Multibacilar	L. lepromatosa L. dimorfa lepromatosa L. dimorfa pura	Numerosos

Tratamiento de la lepra

La gran cantidad de bacilos que albergan los enfermos de la lepra lepromatosa hace prever la aparición de mutantes resistentes a cualquier régimen de monoterapia. En décadas pasadas se observó la aparición de resistencias secundaria y primaria a la sulfona, usada masivamente en monoterapia desde los años 40. También se observó un fenómeno de persistencia bacilar.

En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso el tratamiento con varios fármacos, lo que limita los fenómenos de resistencia y persistencia bacilar

y ha estado mejorando las expectativas para esta enfermedad.

Para el control y posible eliminación de la lepra en Cuba se tienen como elementos esenciales el diagnóstico precoz y la poliquimioterapia controlada. El esquema de tratamiento depende de si la lepra es paucibacilar o multibacilar (tablas 7.4 y 7.5).

Tabla 7.4. Tratamiento en casos multibacilares.

Esquema mensual para el adulto	Esquema para niños de 10-14 años
Día 1-diario en una sola dosis: Rifampicina 600 mg. Clofazimina 300 mg en el almuerzo Clofazimina 300 mg Dapsona 100 mg.	Día 1-diario en una sola dosis: Dapsona 100 mg diario. Rifampicina 450 mg. Clofazimina 50 mg. Dapsona 50 mg
Día 2 al 28: Clofazimina 50 mg diarios en el almuerzo.	Día 2 al 28 diario en una sola dosis: Clofazimina 50 mg en días alternos. Dapsona 50 mg diarios.

La duración del tratamiento será de 24 meses, controlado por el personal de salud y después de concluido, se mantendrá vigilancia por no menos de 10 años.

Fuente: Formulario Nacional de Medicamentos, 2006.

Tabla 7.5. Tratamiento en casos paucibacilares.

Esquema mensual para el adulto
- Día 1 diario en una sola dosis: Rifampicina 600 mg Dapsona 100 mg
- Día 2 al 28: Dapsona 100 mg diarios en una sola dosis.

La duración del tratamiento es de seis meses y estará controlado directamente por el personal de salud. Después de concluido, se mantendrá una observación durante tres años. Como alternativa, pueden utilizarse la ofloxacina, minociclina y la claritromicina. Se considera un esquema alternativo aceptable la combinación de rifampicina, ofloxacina y minociclina.

Fuente: Formulario Nacional de Medicamentos, 2006.

Dapsona

Pertenece al grupo de las sulfonas y está relacionada estructuralmente con las sulfonamidas. A pesar de la obtención de compuestos similares, la dapsona sigue siendo el fármaco más eficaz en clínica y el menos tóxico.

Actividad antimicrobiana. Es bacteriostática contra el *Mycobacterium leprae*. También es activa sobre otras bacterias.

Resistencia. La monoterapia, el tratamiento irregular o con bajas dosis favorece la aparición de resistencia. Al igual que en la TB, la resistencia puede ser secundaria o primaria.

Mecanismo de acción. El mecanismo es probablemente similar al de las sulfonamidas, inhibiendo las síntesis de folatos, pues ambas son antagonizadas por el ácido para amino benzoico (PABA).

Farmacocinética. La dapsona, a diferencia de otras sulfonas, se absorbe de forma rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal, tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 2 a 8 h. Se distribuye bien por todos los tejidos y líquidos corporales y se retiene en piel, músculos, hígado y riñón, donde se detecta su existencia hasta 3 semanas después de suspendido el tratamiento. Sufre circulación enterohepática y la acetilación hepática está determinada genéticamente. Los metabolitos se eliminan fundamentalmente por la orina y el tiempo de vida media es variable, oscila entre 10 y 50 h.

Reacciones adversas. El efecto adverso más común es la hemólisis y está relacionada con la dosis. A la dosis habitual, esta no se produce en los individuos sanos, pero sí puede aparecer en los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, dosis de 300 mg causan hemólisis aún en individuos sanos.

Otros efectos incluyen anorexia, náusea, vómitos, cefalea, nerviosismo, insomnio, parestesias, neuropatía periférica.

Ocasionalmente puede aparecer un cuadro similar a la mononucleosis infecciosa que puede ser letal.

La dapsona puede producir exacerbación de la lepra lepromatosa, originando una reacción denominada "síndrome dapsona", que se ve en personas desnutridas a las 5 ó 6 semanas de iniciado el tratamiento; entre sus manifestaciones se encuentran fiebre, dermatitis exfoliativa, ictericia con necrosis hepática, metahemoglobinemia y anemia.

Interacciones. La rifampicina acelera el metabolismo de la dapsona, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas.

El probenecid reduce su excreción y los depresores de la médula ósea y los hemolíticos, aumentan sus efectos tóxicos.

Precauciones. En el embarazo, categoría de riesgo C. Durante la lactancia, se excreta en la leche

materna en cantidades terapéuticas y se ha reportado anemia hemolítica en lactantes.

En la insuficiencia hepática aumenta el riesgo de hepatotoxicidad y se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Se debe tener precaución en la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y en la porfiria.

Presentaciones, dosis y usos

Dapsona

- Oral: tabletas 25 y 100 mg.
- Usos:
 - Lepra (dosis ver esquema de tratamiento).
 - Se utiliza además en la prevención y tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA y asociada a la pirimetamina en el tratamiento del paludismo.

PAE

Valoración

- Preguntar sobre antecedentes de tratamientos previos con el fármaco o historia de alergia.
- Indagar sobre antecedentes patológicos que limiten el uso de este medicamento, especialmente enfermedad renal, hepática, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y porfiria.
- Interrogar sobre el consumo concurrente de otros medicamentos, fundamentalmente hemolíticos y depresores de la médula ósea.
- Valorar estado nutricional del paciente.

Intervención

- Verificar la forma de presentación del medicamento.
- Administrar el fármaco en la dosis y el horario establecido para evitar incumplimientos.
- Realizar chequeos hematológicos frecuentes.

Educación paciente-familia

- Educar sobre todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Explicar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar previamente al médico.
- Destacar la importancia de no abandonar el tratamiento a pesar de su duración.
- Orientar sobre los efectos adversos que pueden aparecer con el uso del medicamento.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado del tratamiento.
- Monitorear y notificar si aparecen efectos adversos, especialmente los relacionados con la hemólisis y la exacerbación de la enfermedad.

Clofazimina

Actividad antimicrobiana. Es un colorante de fenazina de estructura compleja, con actividad bactericida contra el *Mycobacterium leprae*, de grado intermedio entre la dapsona y la rifampicina. Posee también alguna actividad sobre el complejo *M. Avium*.

Dada su actividad antiinflamatoria, con ella no se desarrolla eritema nodoso leproso.

Mecanismos de acción. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se plantea que es capaz de unirse al ADN e inhibir su función de "plantilla".

Farmacocinética. La absorción oral es variable, del 9 al 74 % de una dosis se excreta en las heces, se distribuye ampliamente en los tejidos, pero se acumula sobre todo en las células reticuloendoteliales de hígado, bazo, pulmón y piel, lo que hace que permanezca en el organismo por un tiempo prolongado. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Su efecto antileproso no se observa hasta transcurridas 6 a 7 semanas. El tiempo de vida media puede ser hasta de 8 semanas.

Reacciones adversas. Puede colorear de carmelita rojizo la piel y la orina y en las lesiones se observa una decoloración azul negruzca.

Se han reportado también trastornos gastrointestinales, cefalea y desvanecimientos relacionados con la dosis y casos de enteritis eosinofílica.

Interacciones. La rifampicina disminuye su absorción.

Precauciones. En el embarazo, categoría de riesgo C. Se excreta en la leche materna y puede provocar cambios de coloración en la piel del niño que lacta.

En la insuficiencia hepática aumenta el riesgo de hepatitis.

Presentación, usos y dosis

Clofazimina

- Oral: cápsulas 50 y 100 mg.
- Usos: -Lepra (dosis ver esquema de tratamiento).

PAE*Valoración*

- Preguntar sobre antecedentes de alergia al fármaco.
- Indagar sobre antecedentes patológicos que limiten el uso de este medicamento, especialmente enfermedad hepática.
- Interrogar sobre el consumo concurrente de otros medicamentos.

Intervención

- Verificar la forma de presentación del medicamento.
- Administrar el fármaco en la dosis y el horario establecido para evitar incumplimientos.

Educación paciente-familia

- Educar sobre todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Explicar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar previamente al médico.
- Destacar la importancia de no abandonar el tratamiento a pesar de su duración.
- Informar al paciente que puede aparecer una coloración rojiza en la piel y decoloración azul-grisácea en las lesiones.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado del tratamiento.
- Vigilar la aparición de alteraciones hepáticas.
- Monitorear y notificar si aparecen efectos adversos.

Rifampicina

Las características generales de este fármaco fueron tratadas en el apartado referente a antituberculosos. Es un potente bactericida contra *Mycobacterium leprae*. Por la aparición de resistencia se emplea como parte de los esquemas de múltiples fármacos propuestos por la OMS.

Otros fármacos empleados en el tratamiento de la lepra

La *etionamida* y la *protionamida* tienen una moderada actividad bactericida contra *Mycobacterium*

leprae, se pueden emplear en esquemas de múltiples fármacos, como alternativa a la clofazimina, cuando ésta no sea tolerada.

La *ofloxacina*, *minociclina* y *claritromicina* son también fármacos alternativos (ver esquema de tratamiento), las propiedades farmacológicas de estos medicamentos se describen en el capítulo de antibacterianos.

Bibliografía

- Barreira, E.J. y J.M. Santamaría (1998): Enfermedades causadas por Micobacterias. Rev. Medicine, 7 (83), pp. 3895-3899.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, pp. 142-151.
- Chambers, H.F. (2007): Antimycobacterial drugs. En: Katzung, B.G. Basic & Clinical Pharmacology. 10th Ed. McGraw-Hill, pp. 782-791.
- El Manual Merck (2000) 10ma Ed., sec. 14, cap. 168. Disponible en CD-ROM.
- Farreras-Rozman (2000): Medicina Interna. sec. 17 cap. 268. Disponible en CD-ROM.
- Isemar, M.D. (1996): Tuberculosis. En Cecil. Tratado de medicina interna. McGraw- Hill. Interamericana, 20th Ed., sec. 311, pp. 1941-1949.
- Kaplan, G. y Z.A. Cohn (1996): Lepra. En: Cecil. Tratado de medicina interna. McGraw-Hill. Interamericana, Buenos Aires, 20th Ed., pp. 1951-1957.
- Mediavilla, A. y J. Flórez (2003): Enfermedades por micobacterias. En Farmacología humana (J. Flórez, comp.), Masson S.A., Barcelona, 4ta Ed., pp. 1187-1199.
- Morán López, E. y Y. Lazo Amador (2001): Fármacos antituberculosos. Rev Cubana Estomatol 38 (1). Ciudad Habana, ene-abr.
- Mycek, M.J., R.A. Harvey y P.C. Champe (2000): Antimycobacterial Drugs. En Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. Ed. Lippincott's and Wilkin, USA, 2nd Ed., cap. 33, pp. 331-336.
- Peña Machado, A. (1987): Antileprosos y Quimioterapia de la Tuberculosis. En Manual de Farmacología. Tomo I, segunda parte. Ed. ISCM-H, Ciudad Habana, cap. 10, sec. 8 y 9, pp. 172-200.
- Pérez, J.H., M. Escobar Jurado, E. García y J.R. Azanza (1998): Fármacos antituberculosos. Rev. Medicine; 7 (84), pp. 3931-3942.
- Petri, W.A. (2001): Fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo *Mycobacterium avium* y la lepra. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds. [traducido del inglés]. Editorial McGraw-Hill Interamericana, México, 10 ma. Ed. (2003), pp. 1289-1310.
- Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Churchill Livingston, London, 4th Ed., cap. 43, pp. 756-760.



Capítulo 8

Fármacos antivirales y SIDA

Dra. Nuvia Pérez Cruz

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 (SIDA). La rubéola y el citomegalovirus (CMV) pueden provocar anomalías graves o la muerte en el feto. Se estima que hay entre 1000 y 1500 tipos de virus, de los que aproximadamente 250 son patógenos para el hombre.

Los virus (palabra que proviene de la raíz latina y significa *líquido vivo infeccioso*) son entidades submicroscópicas que se introducen en una célula huésped y dirigen la maquinaria metabólica de ésta para producir más virus. Al carecer de enzimas generadoras de ATP, necesitan las enzimas y las macromoléculas de la célula hospedadora para su replicación, por lo que se consideran parásitos obligados.

La estructura básica de un virus es un ácido nucleico (puede ser ADN o ARN, nunca ambos) rodeado por una cubierta proteica (cápside) y a veces por una membrana (envoltura), en cuya composición participan lípidos, hidratos de carbono y proteínas (Fig. 8.1). Los virus que carecen de esta envoltura, se llaman “virus desnudos”.

De acuerdo al tipo de ácido nucleico presente en la estructura viral, los virus pueden clasificarse en ARN o ADN (tabla 8.1). Tanto los virus ADN, como los ARN, carecen de pared celular y de los sistemas enzimáticos con ella relacionados, como por ejemplo, los que intervienen en el metabolismo interno. Por ello no son sensibles a los antibióticos, cuya acción proviene de la inhibición de ciertas fases del metabolismo celular. Por su existencia y crecimiento los virus precisan de

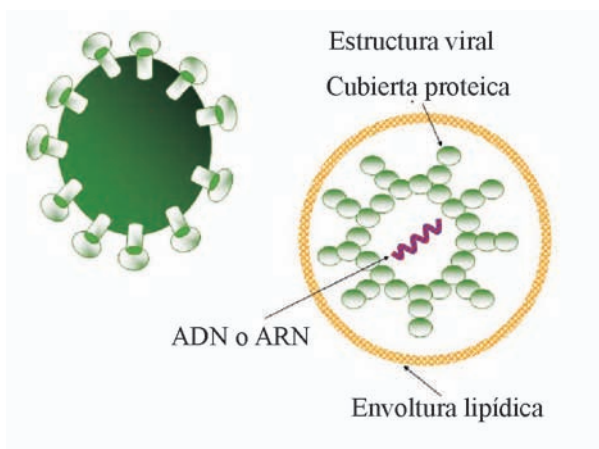


Fig. 8.1. Estructura viral.

una célula huésped, de cuya actividad enzimática dependen. A diferencia de las bacterias, no se reproducen por escisión, sino por ruptura de la célula huésped.

Existen varias dificultades para el desarrollo de fármacos antivirales:

- Los virus tienen una dependencia absoluta de las funciones metabólicas de la célula hospedadora, por lo que es difícil conseguir el bloqueo de la actividad viral sin lesionar el metabolismo celular.
- Los virus, al tener una constitución tan simple, no ofrecen grandes posibilidades de puntos de ataque.
- El diagnóstico temprano y seguro de las afecciones virales no siempre es posible, normalmente los primeros síntomas de las enfermedades víricas aparecen durante la etapa final de la multiplicación del virus, por lo que cabe plantearse si la relación beneficio-riesgo justificaría el tratamiento.

Tabla 8.1. 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 (VIH), virus de la leucemia humana de las células T (VLHT-1)	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, encefalomiелitis equina del este.	Poxvirus (virus de la viruela).

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. Sólo unos pocos han sido 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 viroestáticos con un espectro de acción restringido.

El diseño racional de antivíricos que se ensaya en la actualidad concierne a los inhibidores selectivos de una o más etapas del ciclo replicativo de los virus: absorción, penetración y descapsidación; la síntesis de novo del ARN mensajero (solo por los virus ADN), la unión del ARN-mensajero (m-ARN) vírico a los ribosomas, la síntesis de los enzimas víricos (entre los que se encuentra la ARN polimerasa vírica), la síntesis de los ácidos nucleicos víricos y de las proteínas estructurales, la unión de las subunidades y la liberación de las partículas víricas. Los antivíricos actúan inhibiendo una o más de estas etapas.

Para una mejor comprensión de sus aplicaciones clínicas, los fármacos antivirales pueden clasificarse de acuerdo a su espectro de acción, a su estructura química y a su mecanismo de acción (tabla 8.2).

Antiherpesvirus

Aciclovir

Aciclovir (9-[2-hidroxietoximetil] guanina; acicloguanosina; aciclovir) es un análogo de guanosina.

Espectro de acción. El espectro de acción de los fármacos antivirales se resume en la tabla 8.3.

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 al aciclovir va ligado a alteraciones en la timidinkinasa 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 oral incompleta, no superior al 30 %, (la alimentación no interfiere con la absorción). Penetra bien en riñón, cerebro y médula espinal, alcanzando en el líquido cefalorraquídeo (LCR) el 50 % de su concentración plasmática. Por vía intravenosa se alcanzan concentraciones hasta 10 veces superiores, mientras que tras la administración tópica no se detectan concentraciones plasmáticas, aunque pueden alcanzarse concentraciones en la epidermis. Unión a proteínas plasmáticas de un 15 %. Metabolismo hepático escaso. Se excreta por orina de forma inalterada en un 60-80 % y sólo el 2 % por heces, $t_{1/2}$ de 2-3,5 h.

Tabla 8.2. Clasificación de antivirales.

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 Estavudina Lamivudina Zalcitabina Zidovudina (Azidotimidina o AZT) Emtricitabina Tenofovir Abacavir	Delavirdina Efavirenz Nevirapina	Indinavir sulfato Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Lopinavir Atazanavir Fosamprenavir	Enfuvirtida (T-20)
ANTIHERPESVIRUS	OTROS		
Aciclovir Famciclovir Penciclovir Valaciclovir Ganciclovir Vidarabina Idoxuridina Trifluridina	Cidofovir Foscarnet Amantadina Ribavirina Inmunoglobulina IV Interferones Podofilox Imiquimod		

Tabla 8.3. Espectro de acción de los antivirales.

Fármaco antiviral	Espectro de acción
Aciclovir	VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, VHH-6 y CMV.
Valaciclovir	VHS-1, VHS-2 y VVZ. Modesta vs. VEB y mínima contra el CMV.
Famciclovir	VHS-1, VHS-2 y VVZ. Modesta vs. VEB y mínima contra el CMV. Reduce la carga vírica en pacientes con hepatitis B crónica.
Penciclovir	VHS-1, VHS-2 y VVZ. Modesta vs. VEB y mínima contra el CMV. Reduce la carga vírica en pacientes con hepatitis B crónica.
Ganciclovir	Todos los herpesvirus, incluyendo los citomegalovirus (10-100 veces superior para CMV, que aciclovir).
Trifluridina	Herpesvirus, incluyendo el CMV, virus vaccinia y algunos adenovirus, si bien clínicamente sólo es eficaz frente al VHS.
Idoxuridina	Herpesvirus y poxvirus.
Ribavirina	Virus sincitial respiratorio, virus de la influenza A y B, parainfluenza, adenovirus y algunos togavirus (rubéola), bunyavirus (<i>Hantavirus</i>) y arenavirus (fiebre de Lassa), virus de las hepatitis B y C, VHS-1, VHS-2 y VIH.
Foscarnet	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VEB, VIH1 y VIH 2, VHH-6, otros retrovirus, virus de la hepatitis B y virus de la influenza. Además es activo frente a CMV resistentes al ganciclovir y frente a VHS resistentes al aciclovir.
Amantadina y rimantadina	Virus de la influenza A.
Cidofovir	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV (incluyendo cepas resistentes al ganciclovir y foscarnet), VEB, papilomavirus humanos y poliomavirus humanos.
Interferones	Virus de la hepatitis B, C y D, rinovirus, VHS-1, VHS-2, VVZ, VIH.
Antirretrovirales	VIH-1, VIH-2, VLHT-1, lentivirus animales y otros retrovirus humanos.

El ganciclovir tiene una biodisponibilidad oral inferior (6-9 %), con un $t_{1/2}$ de 2-4 h (hasta 12 h en insuficiencia renal); mientras que el famciclovir una biodisponibilidad superior con un $t_{1/2}$ mayor (≈ 10 h) y el valaciclovir tiene una biodisponibilidad 3-5 veces superior.

Efectos adversos. Tópico: ocasionalmente queratopatía *punctata* superficial, quemadura y escozor local, prurito y eritema, muy raramente dermatitis alérgica de contacto.

e.v.: flebitis local. En un 1 % encefalopatía. A dosis altas, nefropatía obstructiva.

Oral: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea y erupciones.

Elevación reversible de la creatinina sérica, en el 5-25 % 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).

El ganciclovir produce una neutropenia intensa ($<500/i$ L), anemia, exantema, fiebre, azoemia, anomalías de la función hepática, náuseas y vómitos.

Usos

- Infecciones por herpes simples I y II (VHS-1) (VHS-2).
- Herpes cutáneo mucoso crónico.
- Herpes genital primario y secundario.
- Herpes neonatal.
- Encefalitis por herpes simple.
- Infecciones por varicela-zoster (VVZ).
- El ganciclovir en enfermedad por citomegalovirus (retinitis, colitis, neumonitis, infección diseminada) en pacientes con SIDA e inmunodeprimidos por otras causas. Profilaxis de infección por CMV en algunos receptores de trasplantes.

Presentación y dosis

Aciclovir

Tabletas: 400 mg, 800 mg.

Cápsulas: 200 mg.

Suspensión Oral: 200 mg/5 mL.

Polvos para inyección: 500 mg, 1000 mg.

Crema: 5 g.

Ganciclovir

Solución para inyección: 500 mg.

Cápsulas: 250 mg.

Valaciclovir

Tabletas: 350 mg.

Solución para spray: 5 g.

Dosis

- Por vía oral 400 mg 3 v/d ó 200 mg cada 6 h en 10 días.
- Recidivas: 200 mg cada 4 h al primer síntoma de infección.
- Por vía endovenosa: 10 mg/kg e.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/d e.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 intravenoso.

Las interacciones del resto de los análogos del aciclovir coinciden con las de éste, excepto el ganciclovir que presenta gran número de interacciones medicamentosas como las que se citan a continuación

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 a fármacos nefrotóxicos como anfotericina B y ciclosporina. No afecta directamente los niveles plasmáticos de este último.
- Aumentan sus niveles plasmáticos, con descenso de su eliminación 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, cotrimoxazol.

Precauciones. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática, insuficiencia renal (ajustar dosis según aclaramiento de creatinina). En pacientes con hemodiálisis.

Trifluridina

Trifluridina (5-trifluorometil-2'-deoxiuridina; trifluorotimidina; TFT) es un análogo de timidina.

Espectro de acción. Ver tabla 8.3.

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; $t_{1/2}$ de 18-20 min.

Efectos adversos. 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 lagrimal y reacciones de hipersensibilidad cuando se aplica localmente.

Mutagénico y teratogénico en animales de experimentación.

Usos. Queratoconjuntivitis herpética. Infecciones cutáneas graves por VHS en pacientes seropositivos para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cuando se sospecha resistencia al aciclovir.

Presentación y dosis. Solución oftálmica al 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.

Idoxuridina

La idoxuridina (5-iodo-2'-deoxiridina; IDU) es un análogo halogenado de la timidina.

Espectro de acción. Ver tabla 8.3.

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 funcional. El fármaco actúa sobre los ADN de la célula huésped y del virus y es muy tóxico para las células del huésped.

Características farmacológicas. Es menos soluble y menos eficaz que la trifluridina. Su índice terapéutico es muy bajo y su administración parenteral es excesivamente tóxica para la médula e hígado.

Otros de sus efectos adversos son: conjuntivitis, edema palpebral, dolor, fotofobia, oclusión del conducto lagrimal y lesión corneal en uso prolongado. Es mutágeno y teratogénico 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.

Proceso de atención en enfermería (PAE) (antiherpesvirus)

Valoración

- Interrogar sobre antecedentes de alergia al fármaco.
- Interrogar sobre el consumo concurrente de otros fármacos.
- Comprobar que se haya hecho un cultivo de tejido antes de administrar la primera dosis.
- Valorar funcionamiento renal (medir diuresis y observar cambios en la coloración de la orina) y comprobar la dosis.

Intervención

- Monitorear el funcionamiento renal y el equilibrio hidroelectrolítico.
- Evaluar sitio de administración e.v. si se requiere la utilización de esta vía.
- Preparar y administrar adecuadamente el medicamento.
- Aplicar la dosis de forma equitativa sobre las lesiones, utilizando un aplicador o un guante de goma en caso de cremas.
- Asegurar una ventilación adecuada.
- Mantener al paciente aislado si se trata de varicela.

Educación paciente-familia

- Recomendar la ingestión de líquidos.
- Explicar que no deben tocar las lesiones con los dedos para evitar la diseminación a un nuevo sitio.
- Recomendar evitar relaciones sexuales si se trata de lesiones genitales.
- Orientar que se debe realizar prueba citológica anualmente para prevenir la aparición de cáncer del cuello uterino, en caso de lesiones genitales herpéticas en la mujer.

Evaluación

- Vigilar la aparición de efectos neurológicos: cefalea, letargia, confusión, agitación, alucinaciones, convulsiones.
- Notificar al médico si las lesiones no mejoran o empeoran.

Otros antivirales

Ribavirina

Es la 1-β-D-ribofuranosil-1H-1, 2, 4 triazol-3-carboxamida es un nucleósido sintético de la guanósina.

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción de la ribavirina no se conoce completamente, si bien puede ser múltiple: a) 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; b) efecto supresor directo sobre el ARN polimerasa y sobre la síntesis de proteínas y la proliferación celular; c) inmunomodulador y antiinflamatorio, a través de inhibir la producción de citoquinas dependientes de los linfocitos Th2 (II-2).

Espectro de acción. Ver tabla 8.3.

Farmacocinética. Buena absorción oral, biodisponibilidad del 35-50 %. Por vía intravenosa alcanza concentraciones séricas 10 veces superiores a las alcanzadas cuando se administra por vía oral 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 (30-50 %).

Efectos adversos. Por vía inhalatoria, empeoramiento de la situación respiratoria, irritación conjuntival, erupción cutánea. Por vía parenteral puede provocar hemólisis.

Por vía oral, con dosis altas: anemia normocítica normocroma, generalmente reversible, que se sigue de reticulocitosis al suspender el tratamiento. La acumulación de la ribavirina en los hematíes, células que carecen de enzimas fosforilasa, provoca que quede atrapada en el interior de estas células, compitiendo con el ATP en la membrana celular y provocando la fragilidad de la misma y, en consecuencia, una anemia hemolítica que es reversible con un discreto aumento del nivel sérico de ácido úrico.

Se sugiere que la ribavirina pueda tener un efecto depresor discreto sobre las respuestas inmunitarias (celular y humoral), cuya importancia clínica es desconocida.

Alteraciones gastrointestinales y neurológicas (cefalea, insomnio y somnolencia) con tratamientos prolongados.

Teratogena 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.

Por vía e.v.: infección por *Hantavirus* y fiebre de Lassa.

Por vía oral: hepatitis crónica por virus de la hepatitis B y C, en combinación con interferón.

Presentación y dosis

- Cápsulas de 200 y 400 mg.
- Solución oral: frasco de 120 mL y medida dosificadora (cada 5 mL contienen 100 mg).
- Solución inyectable: frasco ampula con 12 mL (cada mL contiene 100 mg).
- Solución gotas: frasco gotero con 15 mL (cada 20 gotas o 1 mL contienen 40 mg).
- Crema al 7,5 %. 15 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 12-20 h/d durante 3 días en el caso de la influenza o 5-7 días en el virus sincitial respiratorio. Parece que la administración de sesiones de 1 h en 3-4 veces al día puede ser igual de eficaz.

Vía e.v.: 2-4 g/d 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): 1200 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: 1200 mg al día divididos en 3 tomas (cada 8 h) durante 10 días.

Hepatitis B o C agudas: 1200 mg divididos en 3 tomas (cada 8 h) durante 20 días.

Hepatitis C crónica: De 1000 a 1200 mg al día divididos en 3 tomas (cada 8 h) en combinación con interferón durante 6 a 12 meses, dependiendo de la valoración del paciente y de la respuesta en los parámetros séricos (pruebas de funcionamiento hepático).

Reducir paulatinamente la dosis hasta suspenderla.

PAE*Valoración*

- Interrogar sobre antecedentes de alergia al fármaco.
- Interrogar sobre posibilidad de embarazo.
- Valorar el estado general del paciente.

Intervención

- Asegurar una ventilación adecuada.
- Calcular adecuadamente la cantidad de fármaco a colocar en el dispositivo (nebulizador), en caso de aerosol.
- Evaluar sitio de administración e.v.

Educación paciente-familia

- Instruir al paciente sobre la importancia de realizar el tratamiento completo, a pesar de que pueda tener una duración prolongada.
- Alertar sobre los efectos adversos que pudieran aparecer con el tratamiento y que debe comunicar al médico.

Evaluación

- Evaluar el efecto terapéutico (signos vitales).
- Vigilar frecuencia y ritmo de la respiración, frecuencia cardíaca, presencia de disnea o cianosis.
- Vigilar la aparición de efectos tóxicos hematológicos (palidez de piel y mucosas), neurológicos (cefalea, somnolencia, insomnio) o a otro nivel y comunicar al médico.

Foscarnet

El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es un análogo de los pirofosfatos.

Espectro de acción. Ver tabla 8.3.

Mecanismo de acción. No requiere fosforilación intra-celular 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 vía parenteral, ya que su absorción oral es despreciable.

Se distribuye ampliamente por el organismo, alcanzándose en LCR niveles del 50-80 % respecto a los plasmáticos. Entre un 10 y un 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 un 27 % de los casos. Esta incidencia disminuye en un 10-20 % con la administración intermitente y con la hidratación previa de 0,5-1L de solución salina fisiológica.

Debe evitarse la administración simultánea de fármacos nefrotóxicos. Generalmente revierte con la supresión del tratamiento.

Acción quelante sobre iones divalentes, ocasionando hipo e hipercalcemia, hipo 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 séptimo día de tratamiento, erupción cutánea, diabetes insípida nefrogénica, tromboflebitis superficial.

Anemias en un 25 % de los pacientes y granulocitopenias en un 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 y afectación gastro-intestinal por este.

Infecciones causadas por virus del herpes simple y virus de la varicela-zoster resistentes al aciclovir. Retinitis en pacientes con SIDA.

Presentación y dosis. Solución para inyección 24 mg.

Dosis:

- Citomegalovirus: 60 mg/kg/8 h e.v. a no más de 1 mg/kg/min (14-21 días).
- Mantenimiento de retinitis por citomegalovirus: 90-120 mg/kg/una vez al día en bomba de infusión durante al menos 2 h.
- Infecciones por herpes simple: 40 mg/kg c/8-12 h en bomba de infusión durante al menos 1 h (durante 2-3 semanas).

PAE*Valoración*

- Interrogar sobre antecedentes de alergia al fármaco.
- Interrogar sobre la concurrencia de tratamiento con fármacos nefrotóxicos o citostáticos, antiinflamatorios o litio.
- Interrogar sobre la posibilidad de embarazo o lactancia.
- Valorar estado del paciente (signos vitales).

Intervención

- Evaluar sitio de administración e.v.
- Administrar solución salina previa a la administración del fármaco.
- Preparar adecuadamente la dosis a administrar.

Educación paciente-familia

- Instruir al paciente sobre la importancia de realizar el tratamiento completo, a pesar de que pueda tener una duración prolongada.
- Recomendar la ingesta de varios vasos de agua al día mientras dure el tratamiento.
- Alertar sobre los posibles efectos adversos que pudieran aparecer con el tratamiento.

Evaluación

- Evaluar respuesta al tratamiento (signos vitales).
- Vigilar función renal (frecuencia y cantidad de orina).
- Vigilar concentraciones sanguíneas de calcio, magnesio, potasio y fósforo.
- Vigilar la aparición de efectos tóxicos (excoriaciones en la boca o en los genitales) y comunicar al médico.

Amantadina y rimantadina

La amantadina es la L-adamantanamina, una amina tricíclica simétrica hidrosoluble. La rimantadina (α-metil-l-adamantano-metilamina) es un análogo estructural de la amantadina.

Espectro de acción. Ver tabla 8.3.

Mecanismo de acción. No está bien aclarado, se cree 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 vía oral se absorbe en un 85-95 %. La amantadina no se metaboliza y se excreta

lentamente por orina en un 90 %, su $t_{1/2}$ es de 12-17 h y se hace mayor en insuficiencia renal. La rimantadina se metaboliza en el hígado y sólo se elimina por orina entre el 10 y el 25 %, como fármaco inalterado. Su $t_{1/2}$ es el doble del de la amantadina (1-1,5 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.
- Otros: livedo reticularis, hipotensión ortostática, edemas periféricos y disminución de agudeza visual.
- Teratogena 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: tabletas 100 mg.

Rimantadina: Sol. gotas 5 mg.

Dosis: 100 mg/12 h (100 mg/d 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).

PAE*Valoración*

- Interrogar sobre antecedentes de alergia al fármaco.
- Interrogar sobre posibilidad de embarazo.

- Valorar el estado del paciente (signos vitales).
- Comprobar que la dosis sea la adecuada.

Intervención

- Preparar adecuadamente la dosis a administrar.

Educación al paciente-familia

- Orientar sobre los efectos adversos que pudieran aparecer.
- Advertir al paciente que aunque existe la posibilidad de padecer efectos adversos moderadamente graves, estos revierten con la suspensión del tratamiento.
- Recomendar no repetir ni prolongar el tratamiento sin consultar antes con el médico.

Evaluación

- Evaluar efecto terapéutico (signos vitales).
- Vigilar la aparición de efectos tóxicos y comunicar al médico.

Cidofovir

Es un análogo nucleótido monofosfato de la citosina.

Espectro de acción. Ver tabla 8.3.

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 $t_{1/2}$ de 17-30 h, lo que permite su administración semanal. Se elimina inalterado por orina en un 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. 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 CMV 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 oral o e.v.

Presentación y dosis

Solución para inyección 375 mg/5 mL.

Amp. 20 g (presentación intravítrea).

Dosis: el tratamiento de inducción para la retinitis por CMV en pacientes infectados por el VIH consiste en administración e.v. de 3-5 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 ganciclovir o el foscarnet.

Tópico en infecciones por virus del herpes simple.

Fórmulas intravítreas especiales (inyecciones de 20 g) en pacientes con retinitis por CMV resistente a otros fármacos.

PAE

Valoración

- Interrogar sobre antecedentes de alergia al fármaco.
- Interrogar sobre posibilidad de embarazo o lactancia.
- Interrogar sobre concurrencia de otros tratamientos con antibióticos, zidovudina y vitaminas.
- Interrogar sobre presencia de enfermedades renales, hepáticas o diabetes.
- Valorar función renal.
- Valorar estado de hidratación (humedad de piel y mucosas y/o aparición de pliegue cutáneo).

Intervención

- Retirar la próxima dosis del refrigerador 1 h antes de usarla; ponerla en una zona limpia y seca y dejarla que tome temperatura ambiente; si se había almacenado en congelación, retirarla 24 h antes de usarla.
- No usar la solución si está descolorida, si contiene partículas o si hay fugas en la bolsa o en el envase. Usar una solución nueva, pero mostrar la dañada a algún miembro del personal médico.
- Oprimir suavemente la bolsa u observar el envase de la solución líquida para asegurarse que no haya ninguna fuga.
- Evaluar sitio de administración e.v.
- Preparar adecuadamente la dosis a administrar.
- Hidratar al paciente con 1 L de solución salina al menos 1h antes de administrar el fármaco.
- Administrar todas las dosis de cidofovir con 2 g de probenecid 3 h antes, 1 g 2 h después y 1 g 8 h después.

- Administrar el cidofovir diluido en al menos 100 cc de solución salina y durante 1 h.

Educación paciente-familia

- Advertir al paciente que aunque existe la posibilidad de padecer efectos adversos moderadamente graves, estos revierten con la suspensión del tratamiento.
- Recomendarle no repetir ni prolongar el tratamiento sin consultar antes con el médico.

Evaluación

- Vigilar la aparición de efectos tóxicos (erupciones cutáneas, sarpullido y prurito en la piel, dolor y enrojecimiento de los ojos, mayor sensibilidad a la luz y reducción de la visión) y comunicar al médico.

Interferones

Son un grupo de proteínas sintetizadas por las células eucariotas que han sido afectadas por infecciones virales o por otros estímulos tales como, células tumorales, antígenos bacterianos, ácidos nucleicos extraños, etc. Adoptan su nombre de “interferencia”.

Son muy potentes y de amplio espectro (tabla 8.3).

Para uso clínico se han aislado 3 tipos de interferones:

1. *Interferón alfa o leucocitario*: es producido por monolitos, macrófagos y linfocitos B. Los más empleados son el α_{2-a} , α_{2-b} y α_{n-3} .
2. *Interferón β o fibroblástico*: es producido por los fibroblastos y las células epiteliales.
3. *Interferón γ o inmune*: es producido por los linfocitos T.

Los mayores problemas que presentan para ser utilizados como fármacos son:

- Como todas las proteínas, son inestables y tienen baja biodisponibilidad por problemas de absorción, de unión a otras proteínas plasmáticas y de fácil biodegradación.
- No tienen actividad frente a células infectadas, o tienen muchísima menos, por lo que, en este sentido serían más útiles como preventivos que como curativos.
- Es difícil y caro obtenerlos puros.

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 , β).
- Inmunomoduladoras: (α , β , 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.
- Antiproliferativas: α , β .

Farmacocinética. Biodisponibilidad oral nula, se administran por vía s.c. o i.m.

Concentración máxima 4-8 h, $t_{1/2}$ de 2,5-5 h, pero sus efectos antivirales persisten por varios días.

Atravesan mal la barrera placentaria y alcanzan niveles bajos en el LCR. El interferón β se absorbe menos que el α por vía i.m. y suele administrarse e.v.

Efectos adversos. Aparecen en un 70-90 % de los casos y su gravedad es dosis dependiente (no sobrepasar los 10 millones de U).

Síndrome similar a la gripe a las 2-6 h de la administración y persiste durante 6-12 h; va disminuyendo gradualmente hasta desaparecer tras las 2-3 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: ansiedad, depresión, estados confusionales, letargia, trastornos del gusto y del olfato, trastornos cognitivos, y de la personalidad y raramente convulsiones.

Alteraciones gastrointestinales y hematológicas: granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, disminución de CD4 en pacientes con SIDA.

Otros: fatiga, caída de cabello, hipertrigliceridemia, úlceras bucales, alteraciones pseudoisquémicas en el ECG, bloqueo aurículoventricular, pueden exacerbar reacciones autoinmunes, inflamación y ulceración de la mucosa nasal cuando se administran por esta vía.

Usos

Interferón α :

- 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.
- Junto a antirretrovirales, en el tratamiento del SIDA (tienen una capacidad inhibitoria dosis-dependiente sobre el VIH).

Interferón $\tilde{\alpha}$ para disminuir la frecuencia y gravedad de las infecciones bacterianas que acompañan a la enfermedad granulomatosa crónica.

Presentación y dosis

Interferón $\tilde{\alpha}_{2a}$ Recombinante 3, 6, 9 millones de UI.
4'500.000 UI.

Interferón $\tilde{\alpha}_{2b}$: 1, 3, 5, 6, y 10 millones de UI.

Interferón β_{1-a} : 6,660000 UI.

Interferón β_{1-b} : 8 millones de UI.

Dosis:

- Hepatitis B: 5-10 millones de U/i.m./d, 3 días a la semana durante 4-6 meses.
- Hepatitis D: 9 millones de U/i.m., 3 veces a la semana durante 12 meses.
- Hepatitis C: 3-6 millones de U/i.m., 3 veces por semana durante 6-12 meses.
- Condilomas acuminados: 1 millón de U en cada lesión, 3 veces por semana durante 3 semanas.

PAE

Valoración

- Interrogar sobre antecedentes de alergia al fármaco.
- Interrogar sobre posibilidad de embarazo.
- Interrogar sobre concurrencia de otros tratamientos.
- Interrogar sobre presencia de enfermedades autoinmunes y cardiovasculares.

Intervención

- Evaluar sitio de administración parenteral.
- Preparar adecuadamente el medicamento y administrar por la vía indicada.

Educación paciente-familia

- Instruir al paciente sobre la importancia de realizar el tratamiento completo, a pesar de que pueda tener una duración prolongada.
- Alertar sobre los efectos adversos que pudieran aparecer y que deben comunicar al médico.
- Orientar que no deben consumir otros medicamentos sin consultar previamente al médico.

Evaluación

- Vigilar la aparición de efectos tóxicos y comunicar al médico.

Antirretrovirales y SIDA

En 1983, el médico y virólogo francés Luc Montagnier, profesor del Instituto Pasteur, descubrió el retrovirus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), al que primero llamó LAV, y que en 1986 recibe la denominación internacional de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). 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. 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 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) y ocasionar SIDA en personas infectadas.

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. Éstas 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. 8.2).

Tratamiento. Los principales objetivos del tratamiento de los pacientes infectados con VIH/SIDA son:

- Prolongar la vida del paciente.
- Mantener, en la medida de lo posible, la mejor calidad de salud y de vida.

Para lo que se hace necesario:

- Limitar en todo lo posible el número de células infectadas.
- Preservar la respuesta inmunológica del organismo contra el VIH.
- Reducir el nivel basal de carga viral.
- Prevenir las infecciones oportunistas y los tumores malignos.
- 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, zidovudina) fue introducido en 1987. A lo largo de los siguientes diez años se han realizado multitud de ensayos clínicos con antirretrovíricos, cuyo mecanismo de acción es inhibir la transcriptasa inversa (TI) o la proteasa del VIH.

Clasificación de antirretrovirales

Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI):

- Análogos de los nucleósidos (ITIAN): precisan metabolizarse (incorporar tres moléculas de fosfato) para ser activos.
- No análogos de los nucleósidos (ITINAN) que no precisan activarse y son específicos del VIH-1.

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.

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 con respecto a los medicamentos existentes.

- L-870,810
- S-1360

Los inhibidores de la entrada a las células: en la penetración del VIH a las células con receptores CD4 existen 3 pasos cruciales:

1. Unión del VIH al receptor CD4.
2. Unión a los correceptores.
3. Fusión del virus a la célula.

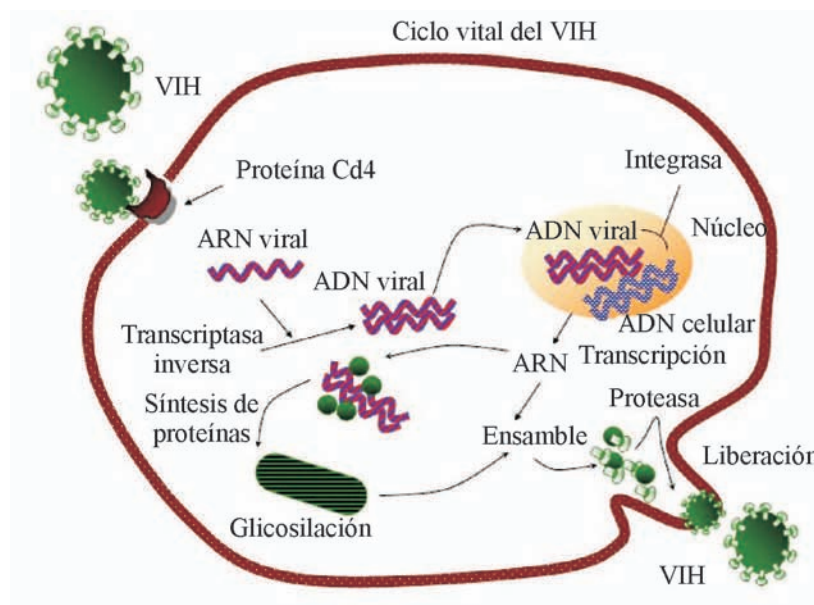


Fig. 8.2. Ciclo vital del VIH.

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*:

- *Inhibidores de la unión al receptor*: BMS-806 Pro-542.
- *Antagonistas de los correceptores*: SCH-C, Pro-140, AMD-3100.
- *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 ITI y los IP, actúan una vez que el virus ya se ha introducido en las células.

El mecanismo de acción de estos fármacos y su eficacia clínica, se resumen en la tabla 8.4. Su farmacocinética y efectos adversos aparecen en la tabla 8.5.

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 (interferones, interleucinas).

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 combinado de un ITINAN, un ITIAN y un IP, 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.

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 sólo 1,6 millones recibían tratamiento antirretroviral.

Hasta el año 2006, en Latinoamérica habían 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 sólo 1 de 8 que quiera someterse al test de VIH, puede hacerlo.

Resistencia a los antirretrovíricos. Se asocian a la aparición de mutaciones puntuales en el gen de la transcriptasa inversa. La selección de mutantes resistentes es teóricamente evitable durante períodos

prolongados de tiempo, reduciendo la replicación vírica hasta casi cero. Para ello, se precisa una potencia antirretrovírica que en el momento actual sólo se logra mediante combinaciones de tres medicamentos, incluyendo dos ITIAN y un IP o un ITINAN. En líneas generales, hay que decir que los principios aplicables al tratamiento de la tuberculosis son extrapolables al tratamiento antirretrovírico.

PAE (antirretrovirales)

Valoración

- Enfatizar la necesidad de monitorizar la función renal y la función hepática durante el tratamiento.
- Interrogar sobre posibilidad de embarazo o antecedentes de alergia al fármaco.

Intervención

- Supervisar una hidratación adecuada: el paciente debe ingerir 48 oz (1,5 L) de líquido en 24 h, mientras dure el tratamiento.
- Modificar la dieta o administrar un laxante en caso de constipación.
- Ofrecer apoyo emocional al paciente.

Educación paciente-familia

- Advertir al paciente que estos fármacos no curan la enfermedad, y que ésta puede continuar progresando a pesar del tratamiento, tampoco disminuyen el riesgo de contagio.
- Orientar al paciente que el tratamiento no debe ser modificado ni discontinuado sin consultar al médico.
- Advertir que si se pierde una dosis debe continuarse con la siguiente en el esquema de tratamiento indicado, no debe doblarse la dosis.
- Indicar que los fármacos se absorben mejor si se administran alejados de las comidas (2 h antes o 2 h después), excepto saquinavir y nelfinavir. Pueden administrarse con agua, jugos (excepto toronja si se trata de inhibidores de la proteasa) o alimentos ligeros.
- Orientar que no se debe conducir ni operar maquinarias que requieran agudeza mental si presenta mareos.
- Orientar que debe evitarse la exposición al sol (uso de bronceadores y sombrillas).

Evaluación

- Vigilar indicios de nefrolitiasis (hematuria, dolor en flancos), pancreatitis (dolor abdominal que alivia con la flexión, náuseas, vómitos), toxicidad hepática

Tabla 8.4. Mecanismo de acción y eficacia de los antirretrovirales.

Antirretro-viral	Mecanismo de acción	Eficacia
ITIAN	Ejercen su acción, como su nombre indica, inhibiendo a la transcriptasa inversa, una enzima básica en el ciclo vital del VIH. Actúan como substratos alternativos o falsos de dicha enzima, compitiendo con los nucleósidos normales, de los que se diferencian únicamente en su molécula de ribosa. La incorporación de estos análogos de los nucleósidos bloquea la síntesis de ADN, al no poderse formar los puentes fosfodiéstericos que habitualmente estabilizan las dobles cadenas de ADN. Para poder actuar, necesitan previamente introducirse en las células y fosforilarse hasta transformarse en derivados trifosfato.	Entre los distintos ITIAN existe un alto grado de resistencias cruzadas. Forman parte de la mayoría de combinaciones de tratamiento antirretroviral de las que se emplean en la actualidad. Son potentes inhibidores de la replicación del VIH. Los resultados de los estudios de eficacia existentes hasta ahora no permiten concluir que alguna combinación de ITIAN en particular sea superior a las otras. El cambio continuado de ITIAN con la finalidad de prevenir el desarrollo de resistencias no posee efectos beneficiosos y probablemente sólo sirve para crear confusión en los pacientes.
ITINAN	Ejercen su acción al inhibir a la enzima transcriptasa inversa. Al contrario de los ITIAN, los ITINAN no son “falsos” nucleósidos, sino que se combinan directamente y de un modo no competitivo con la enzima, en un lugar substrato. El resultado es el bloqueo de la acción de la transcriptasa inversa, de modo que la enzima es capaz de combinar menos nucleósidos de lo normal y la polimerización es enlentecida significativamente. Al contrario de los ITIAN, los ITINAN no necesitan ser activados en el interior de las células.	Individualmente tienen poca potencia, pero son altamente eficaces en combinación con los ITIAN. Su potencia inmunológica y virológica es al menos equivalente a la de los próximos al que se combinan los nucleósidos al actuar como IP. Sin embargo, al contrario de los IP, por el momento no se ha demostrado su eficacia clínica. No se ha demostrado claramente la superioridad de un ITINAN respecto al otro.
IP	La simplicidad de la posología y la buena tolerancia que tienen, han hecho que nevirapina y efavirenz se conviertan en componentes fundamentales del tratamiento antirretroviral altamente activo (TAVAA). La enzima proteasa del VIH es la encargada de fragmentar la poliproteína viral la proteasa impide ese desdoblamiento, lo que dificulta la maduración de nuevos virus. Como consecuencia, se generan nuevas partículas virales, pero inmaduras e incapaces de infectar a nuevas células.	Los estudios comparativos existentes no han logrado demostrar grandes diferencias entre los distintos preparados. Las dosis pequeñas de ritonavir tienen la ventaja de aumentar los niveles en plasma de casi todos los inhibidores de proteasas (excepto nelfinavir), lo que se conoce como refuerzo o potenciación del tratamiento y esto es más eficaz ante cepas resistentes del virus. La potenciación permite que el número de pastillas que deben tomarse cada día sea menor. Los regímenes con IP potenciados parecen ser los más eficaces de todos.
Inhibidores de la fusión	Actúa al combinarse con la proteína gp41 del VIH, estructura intermediaria del virus que aparece durante la fusión del mismo con su célula diana.	En el año 2003 sale al mercado el T-20 (Enfuvirtida, 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 inmediatamente. Sin embargo, como terapia de salvamento, el fármaco parece ser útil aunque su efecto antiviral después de un año se considera pequeño.

(ictericia, heces claras, orinas oscuras, dolor en hipocondrio derecho) y notificar al médico para interrumpir el tratamiento.

- Evaluar hábito intestinal (frecuencia y consistencia de las heces).
- Vigilar la aparición de cualquier otro efecto tóxico y notificar al médico.

Estrategias terapéuticas. La indicación de la terapia antirretroviral 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

Tabla 8.5. Características farmacológicas de los antirretrovirales.

Antirretroviral	Farmacocinética	Reacciones adversas
ITIAN	Se absorben muy bien por vía oral. Se eliminan principalmente por vía renal y no poseen interacciones con los fármacos que se metabolizan por medio de las enzimas hepáticas.	Se relacionan con la toxicidad a nivel mitocondrial que producen estos fármacos. Las mitocondrias necesitan nucleósidos para realizar sus funciones. Por ello, si utilizan falsos nucleósidos, como los ITIAN, su metabolismo se altera y finalmente degeneran. Se observa: toxicidad medular, acidosis láctica, polineuropatía y pancreatitis. También pueden ocasionar astenia, cefalea y varios síntomas gastrointestinales, como epigastralgiás, náuseas, vómitos y diarrea. Pueden favorecer determinados trastornos de los lípidos, especialmente la lipopatía.
ITINAN	Buena disponibilidad oral. Se metabolizan mediante el sistema enzimático del citocromo P450. Nevirapina es un inductor, mientras que efavirenz es tanto inductor como inhibidor. Nevirapina modifica favorablemente el perfil lipídico. Con los 3 fármacos es frecuente la aparición de resistencias.	Reacciones alérgicas, toxicidad hepática, erupciones cutáneas, pesadillas, mareos y somnolencia con efavirenz.
IP	Biodisponibilidad oral variable (60-70 %, para ritonavir, 4 % para saquinavir, 30 % para indinavir). Las comidas interfieren su absorción (excepto saquinavir y nelfinavir). Tiene escasa penetración en sistema nervioso central, excepto indinavir. Ritonavir es un potente inductor del citocromo P450.	Trastornos digestivos, lipodistrofias, dislipemias, nefrolitiasis con indinavir en el 5-10 % de los pacientes. Toxicidad hepática con ritonavir y nelfinavir.
Inhibidores de la fusión	Se administra por vía subcutánea. Actúa al combinarse con la de proteína gp41 de la inyección. VIH, estructura intermediaria del virus que aparece durante la fusión del mismo con su célula diana.	Es bien tolerado, puede provocar reacciones locales en el lugar de la inyección.

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/i L. La decisión se vuelve más incierta en pacientes asintomáticos con conteo de CD4 >200 células/i L.

El Departamento de Salud del Instituto de SIDA de Nueva York recomienda iniciar TAVAA en los siguientes casos:

- Pacientes con VIH, sintomáticos, independientemente de la carga viral y el conteo de CD4.
- Pacientes con VIH, asintomáticos, con conteo de CD4 <350 células/ μ L y cualquier carga viral.

- Pacientes con VIH, asintomáticos, con conteo de CD4 >350 células/ μ L 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 de 350 células/i L. Debe advertirse que de no iniciar tratamiento el riesgo de desarrollar SIDA en los próximos 3 años aumenta hasta en un 30 % (tablas 8.6 y 8.7).

Por su parte la Guía de la Asociación Británica de VIH del 2008, recomienda iniciar tratamiento en los siguientes casos:

- Conteo de CD4 <350 células/i L.
- Carga viral >100 000 copias/mL.
- Caída de conteo CD4 >80 células/año.
- Cualquier comorbilidad con VIH.
- Coinfección con hepatitis B y C.
- Pacientes mayores de 50 años.
- Riesgo significativo de enfermedad cardiovascular (<20%).

Tabla 8.6. Principales características de las 3 modalidades de TAVAA que se recomiendan como primer tratamiento en la infección por el VIH.

2 ITIAN más 1 IP	2 ITIAN más 1 ITINAN	3 ITIAN
VENTAJAS		
Existen muchos datos que avalan su eficacia clínica, incluso en pacientes muy inmunodeprimidos. Eficacia a largo plazo comprobada.	También muy eficaces, quizás incluso más que los IP para reducir la carga viral.	Pocas tabletas al día y fáciles de tomar.
Son necesarios varias mutaciones para que se produzca resistencia.	Pocas tabletas al día, es posible la dosis única diaria. Deja abierta la opción de utilizar IP más tarde.	Deja muchas opciones de tratamiento disponibles para el futuro. Son necesarias varias mutaciones para Escasas interacciones.
DESVENTAJAS		
Gran número de tabletas	Eficacia clínica no probada (pero sí eficacia inmunológica y virológica).	Probablemente menos potente.
Frecuentes interacciones medicamentosas.	No hay datos sobre la eficacia en pacientes muy inmunodeprimidos.	No hay datos sobre la eficacia clínica, ni sobre la eficacia a largo plazo.
Resistencias cruzadas entre algunos IP.	Rápido desarrollo de resistencias cruzadas.	
Efectos secundarios a largo plazo: lipodistrofia, dislipemias.	Se requiere vigilancia estrecha al iniciar el tratamiento, especialmente con nevirapina; reacciones alérgicas.	

Fuente: Hoffmann, C., Mulcahy, F. Which HAART to start with? En Hoffmann-Rockstroh-Kamps. HIV Medicine, enero, 2007.

Tabla 8.7. Agentes antirretrovirales recomendados como tratamiento inicial para la infección por VIH.

ITIAN	más	ITINAN/IP
Tenofovir + lamivudina Tenofovir + Emtricitabina		Lopinavir/ritonavir Fosamprenavir/ ritonavir
Abacavir + Lamivudina		Efavirenz* Nevirapina**
ALTERNATIVAS	más	ALTERNATIVAS
Zidovudina + lamivudina Zidovudina + Emtricitabina		Saquinavir/ritonavir

Fuente: Hoffmann, C., Mulcahy, F. Which HAART to start with? En Hoffmann-Rockstroh-Kamps. HIV Medicine, enero, 2007.

El éxito o la falla terapéutica, pueden ser evaluados mediante los siguientes criterios:

- **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 falla, el incremento a más de 5000 copias/mL.
- **Inmunológico:** aumento o disminución de la cuenta de CD4. Se entiende por éxito el aumento por encima de 200 ó 500 células/ μ L 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.

- **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 usualmente se define como el desarrollo de una condición asociada al 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, generalmente se considera alta.

Una vez iniciado el tratamiento, la carga viral deberá estar por debajo de 50 copias/mL 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/ μ L, las evaluaciones de control se pueden efectuar con menor frecuencia, teniendo siempre en cuenta que los valores pueden variar considerablemente de una medición a la siguiente, por lo que es sumamente importante explicar esto al paciente, a fin de evitar alegrías o preocupaciones infundadas.

Las combinaciones que se aconsejan incluyen:

- 2 ITIAN + a) un IP (reforzado o no)
- b) un ITINAN
- c) otro ITIAN

Ninguna de las combinaciones ha sido claramente demostrada como mejor que otra. La cantidad de pastillas 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.

A pesar de los grandes avances alcanzados en materia de tratamiento antirretroviral, aún 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.

Bibliografía

- B.G. Gazzard on behalf of the BHIVA Treatment Guidelines Writing Group (2008): British HIV Association guidelines for treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. Disponible en <http://www.bhiva.org/files/file1030835.pdf>
- Echevarría, S. y A. Mediavilla (2003): Fármacos antiviricos I: No VIH. En *Farmacología humana* (J. Flórez, ed.), Masson S.A, Barcelona, 4ta Ed., pp. 1217-33.
- Echevarría, S., A. Mediavilla (2003): Fármacos antiviricos II: Antirretrovirales. En *Farmacología humana* (J. Flórez, comp.), Masson S.A, Barcelona, 4ta Ed., pp.1235-54.
- El Manual Merck (2000) 10ma Ed., sec. 13. cap. 154. Disponible en CD-ROM.
- Farreras-Rozman (2000): *Medicina Interna*. sec.17, cap. 268. Disponible en CD-ROM.
- Flexner, C. (2006): Antirretroviricos y tratamiento de la infección por VIH. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Cap. 50, Mc Graw-Hill Interamericana, Colombia, 11ena Ed., pp. 1273-1313.
- García Hernández, G.L. y M. Cárdenas Peña (2002): Actualización sobre antivirales. *Sintefarma* 8 (1): enero-junio.
- García-Lechuz Moya, J.M. (1999): Fármacos activos en la infección por virus del género herpes. En Programa de actualización clínica en enfermedades infecciosas. *Rev. Medicine*. Disponible en CD-ROM.
- Gatell Artigas, J.M. (1999): Antirretroviricos. En Programa de actualización clínica en enfermedades infecciosas. *Rev. Medicine*. Disponible en CD-ROM.
- Hayden, F. (2006): Antiviricos (No retroviricos). En Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Cap. 49. McGraw-Hill Interamericana, Colombia, 11na Ed., pp. 1243-71.
- Hodgson, B., R.J. Kiziors (2002): Saunders. *Nursing Drug Handbook*. Ed. Harcourt Health Sciences.
- Hoffmann, Rockstroh y Kamps (2007): *HIV Medicine 2007*. Flying Publisher. Adaptado de: www.hivmedicine.com.
- Holguín, Á., V. Soriano (1998): ¿Cuántos VIH existen? *Med Clin (Barc)*, 110: 657-61.
- Lehninger, A.L. (1981): *Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular*. Replicación y transcripción del DNA. Ed. revolucionarias, 2da Ed., cap.32, pp. 903-30.
- New York State Department of Health AIDS Institute (2008): Antiretroviral therapy. Disponible en: <http://www.hivguidelines.org/GuidelineDocuments/a-arv.pdf>.
- Parras Vázquez, F. (1999): Epidemiología actual de la infección por VIH/SIDA. En Programa de actualización clínica en enfermedades infecciosas. *Rev. Medicine*. Disponible en CD-ROM.
- UNAIDS/WHO.(2006): Global facts and figures. Disponible en: http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/20061121_EPI_FS_GlobalFacts_en.pdf.
- Uriarte Villares, E. (2001): *Farmacología. Quimioterapia antiviral a comienzos del siglo XXI*. Offarm, vol. 20, No. 04, pp. 80-104.
- Verdejo Ortés, J. (1999): Fármacos activos en la infección por citomegalovirus. En Programa de actualización clínica en enfermedades infecciosas. *Rev. Medicine*. Disponible en CD-ROM.



Capítulo 9

Fármacos antimicóticos

Dra. Nuvia Pérez Cruz

Los hongos (palabra que proviene del latín *fungi*) son microorganismos eucarióticos que poseen una membrana nuclear discreta y un núcleo que contiene varios cromosomas. Su membrana citoplasmática está compuesta por esteroides, principalmente ergosterol y su pared celular se compone de quitina, glucano y manoproteínas (Fig. 9.1).

Excepto las intoxicaciones producidas 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. Las infecciones fúngicas o micosis, cuando tienen lugar, son causadas por un mecanismo invasor

y pueden clasificarse, de acuerdo con los órganos o sistemas que afectan, en:

- Superficiales: cutáneas y subcutáneas.
- Sistémicas, profundas o diseminadas.

En la tabla 9.1 se resumen las características de cada tipo.

También pueden clasificarse de acuerdo a la virulencia del hongo en:

- Primarias: afectan a hospederos normales.
- Oportunistas: afectan a individuos con compromiso inmunológico.

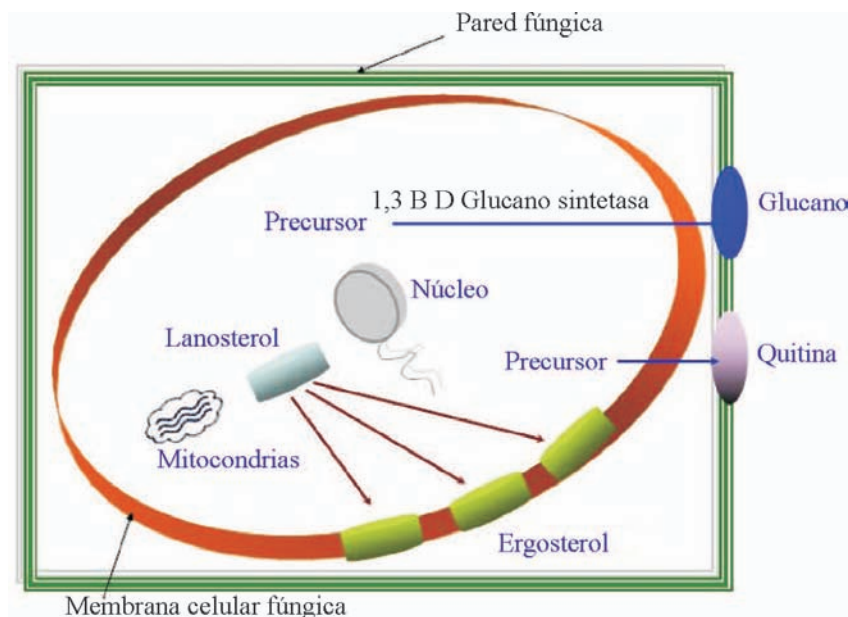


Fig. 9.1. Pared fúngica. Componentes fundamentales de la pared y la membrana fúngicas.

Tabla 9.1. Clasificación de las micosis según órgano o sistema afectado.

Tipo de micosis	Microorganismo productor	Características de la infección
Micosis superficiales cutáneas		
Dermatofitosis o tiñas	<i>Epidermophyton</i> , <i>Trichophyton</i> y <i>Microsporum</i>	Afectan la piel, el pelo y las uñas. Las lesiones están limitadas a los tejidos queratinizados de la epidermis, tienen mayor capacidad invasiva y algunas especies dan lugar a importantes reacciones inflamatorias. Estas infecciones suelen responder a la terapia tópica, pero a veces es necesario utilizar tratamiento sistémico.
Dermatomicosis	<i>Candida albicans</i>	
Pitiriasis versicolor	<i>Pityrosporum orbiculare</i>	
Subcutáneas		
Cromoblastomicosis Esporotricosis Micetoma	<i>Fonsecaea pedrosoi</i> , <i>Fonsecaea compacta</i> , <i>Cladosporium carionii</i> , y <i>Phialophora verrucosa</i> . <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> y <i>Nocardia brasiliensis</i>	Son producidas por inoculación traumática del hongo en el tejido subcutáneo. Tienen escasa capacidad invasiva. Las estrategias terapéuticas varían en función del agente causal.
Micosis profundas o sistémicas		
Blastomicosis Coccidioidomicosis Histoplasmosis Esporotricosis Cromomicosis Mucormicosis Paracoccidioidomicosis Aspergilosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Fonsecaea pedrosoi</i> <i>F. compactum</i> <i>F. dermatitidis</i> <i>Phialophora verrucosa</i> <i>Cladosporium carrioni</i> <i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizo</i> , <i>mucor</i> , <i>Cunninghamella</i> , <i>Absidia</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	Los hongos penetran en el organismo, en general, por vía respiratoria y se asientan en ella o en el parénquima pulmonar; posteriormente se puede diseminar por vía sanguínea a otros órganos. El foco inicial puede encontrarse también en la piel o las mucosas. Requieren, en general, terapia agresiva por vía sistémica.

Y por último, de acuerdo a la forma de adquisición, pueden ser clasificadas en:

- Endógenas: el agente causal se encuentra formando parte de la flora microbiana normal del individuo, y produce enfermedad cuando existen factores predisponentes (enfermedades crónicas debilitantes, diabetes, tratamiento prolongado con esteroides, antimicrobianos de amplio espectro, etc.).
- Exógenas: el agente causal se halla en el suelo y el hombre lo adquiere de forma accidental.

La mayoría de las micosis son oportunistas y por ello son difíciles de controlar, sin embargo, el diagnóstico temprano y el uso de nuevos compuestos fungicidas que podrían darse como primera opción o en terapia combinada, son factores importantes para reducir la morbilidad de estas enfermedades.

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 (vía oral).
2. Azoles
 - a) Imidazoles: miconazol y ketoconazol.
 - b) Triazoles: itraconazol, fluconazol, saperconazol, posaconazol, ravuconazol y voriconazol.
 - c) Para uso exclusivamente tópico: bifonazol, butoconazol, crolimidazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol, tioconazol y terconazol.
3. Alilaminas: terbinafina y naftifina.
4. Pirimidinas fluoradas: flucitosina.
5. Equinocandinas y pneumocandinas: caspofungina, micafungina, anidulafungina.

6. Otros: tolnaftato, ácido undecilénico (micocilén), ciclopiroxolamina, yoduro potásico.

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.

Espectro. *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Torulopsis glabrata*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, 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, alterando la permeabilidad de la misma y permitiendo la salida de iones sodio, potasio e hidrógeno, lo cual repercute de forma nociva en la célula fúngica (Figs. 9.2 y 9.3).

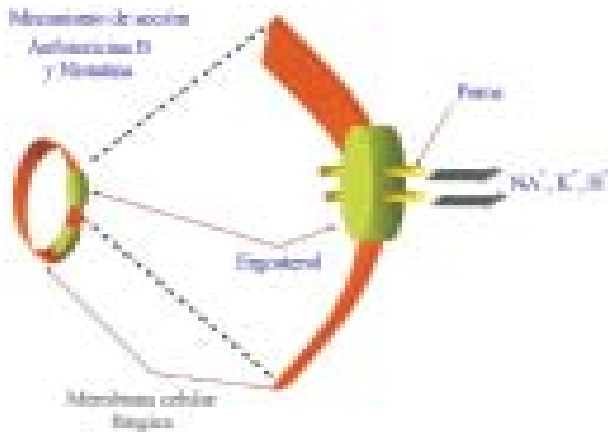


Fig. 9.2. Mecanismo de acción de los polienos.

La farmacocinética de los antibióticos se resume en la tabla 9.2.

Efectos adversos. Reacciones agudas: escalofríos, fiebre, mialgia, anorexia, náuseas, rara vez colapso hemodinámico, hipotensión. Se postula que ello se debe a la liberación de citoquinas proinflamatorias (interleukina 1 y factor de necrosis tumoral) aunque no puede descartarse hipersensibilidad.

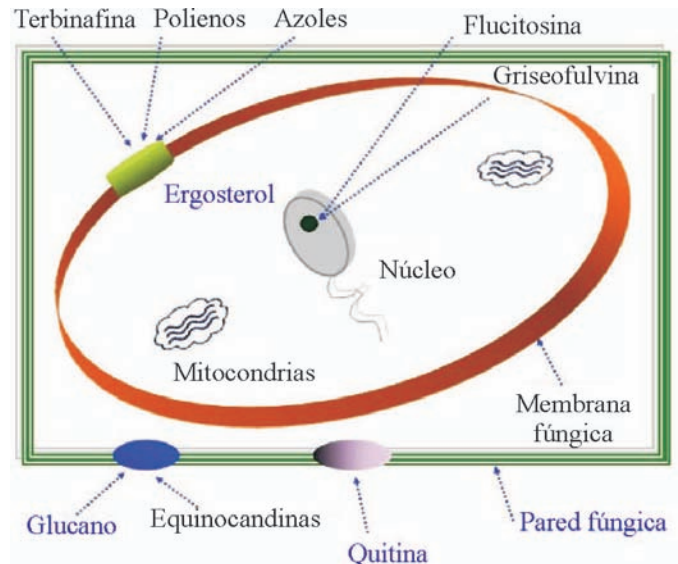


Fig. 9.3. Sitio de acción de los principales antifúngicos.

Tabla 9.2. Farmacocinética de los antibióticos.

Antibiótico	Farmacocinética
Anfotericina B	Absorción por vía oral: despreciable, solo se utiliza esta vía en casos de infecciones fúngicas en el tracto gastrointestinal. Unión a las proteínas plasmáticas: 99 % y se encuentra en altas concentraciones en exudados inflamatorios, hígado y bazo. Atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica, 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 tiempo de vida media es de 15 días.
Nistatina	Prácticamente no se absorbe desde las membranas mucosas o desde la piel.
Griseofulvina	Biodisponibilidad oral: 50 % y la absorción varía en dependencia del tipo de preparación, los alimentos grasos aumentan su absorción al doble. Concentraciones máximas a las 4 h de su administración. 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 tiempo de vida media es de 24 h, pero es retenida en la piel por mucho más tiempo.

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: a) hidratación pre y posinfusión con 500 mL de solución salina (si la situación clínica permite la sobrecarga de sal), b) evitar otros fármacos nefrotóxicos, por ejemplo radiocontrastes, aminoglucósidos, cisplatino, etc.; c) 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: blastomycosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, o paracoccidioidomycosis 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.

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 endovenosa, 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.
- 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 50 mg (formulación convencional).
- Bulbo 50 mg (formulación liposomal).

Dosis para formulación convencional: 0,7 a 1 mg/kg/d; dosis máxima 50 mg/d. Dosis de prueba: 1 mg en 50 mL de dextrosa 5 %, administrarlo en 30 min. Si se produce reacción (escalofríos, temblor, etc.), debe disminuirse la dosis a 0,1 mg y administrarla en 3-6 h, aumentándola según tolerancia (0,25 mg/kg en 2-4 h). Debe continuarse el tratamiento con 5-10 mg en 500 mL de dextrosa 5 %, administradas en 4-6 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 (100-200 mEq/d) al tratamiento para prevenir hipopotasemia.

Niños: dosis usual inicial: 0,25-1 mg/kg, incrementar gradualmente de 0,125 a 0,25 c/d hasta 1 mg/kg/d (dosis máxima diaria). Si existen infecciones severas se puede requerir hasta 1,5 mg/kg/d o en días alternos. Dosis diaria: velocidad de infusión de 4 a 6 h en 500 mL de dextrosa al 5 % a una concentración de 100 mg/mL.

Dosis para la formulación liposomal: adultos y niños 1 mg/kg/d en una sola dosis, incrementada gradualmente hasta 3 mg/kg/d en una dosis única. Se debe infundir en 30-60 min en una concentración de 2000 mg/mL de dextrosa 5 %.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Interrogar al paciente sobre el tiempo de evolución de su enfermedad y el conocimiento que tenga sobre la misma.
- Indagar sobre la presencia de otras enfermedades (inmunosupresión, enfermedad renal, enfermedad hepática, alteración del SNC, diabetes, SIDA) y la concurrencia de otros tratamientos, específicamente fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, furosemida, cisplatino, etc.).
- Valorar función renal (medir diuresis y observar cambios de coloración en la orina y estado de hidratación (humedad de piel y mucosas y la presencia de pliegue cutáneo).

Intervención

- Comprobar la forma de presentación del medicamento (clásica, dispersión coloidal, complejo lipídico, liposómica).
- Calcular adecuadamente la cantidad a administrar según la dosis indicada por el médico.
- Preparar solventes (dextrosa) y otros fármacos a añadir (heparina si vía periférica, hidrocortisona, potasio) para disminuir toxicidad.
- Evaluar sitio de administración endovenosa (vena central o periférica).
- Calcular velocidad de infusión.
- Administrar dosis de prueba si se trata de la formulación convencional.

Educación paciente-familia

- Instruir al paciente sobre la importancia de realizar el tratamiento completo, a pesar de las posibles toxicidades, teniendo en cuenta la gravedad de su enfermedad.
- Advertir al paciente que no debe tomar otra medicación sin consultar primero al médico.
- Orientar sobre los efectos adversos que pueden aparecer con el tratamiento.

Evaluación

- Vigilar aparición de escalofríos, temblor, fiebre u otros síntomas tras la administración de dosis de prueba con formulación convencional.
- Vigilar indicadores de hipopotasemia (astenia, fasciculaciones), anemia (hipocoloración de las mucosas) o cualquier otro efecto tóxico.
- Evaluar efecto terapéutico (en micosis sistémica con el médico).

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 (Figs. 9.2 y 9.3), 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 tracto gastrointestinal.

Está indicada en candidiasis mucocutáneas (estomatitis, muguet, vulvovaginitis, balanitis, intertrigo, eccemas y afecciones ungueales). También se puede utilizar en la descontaminación intestinal en pacientes neutropénicos.

Se usa en preparados para uso cutáneo, vaginal u oral. 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 vía oral, a dosis altas, produce, aunque con poca frecuencia, alteraciones gastrointestinales y diarreas.

Presentación y dosis

Gragea oral: 500 000 U.

Polvo para suspensión: 500 000 U/5 mL.

Tableta vaginal: 100 000 U.

Crema (c/g contiene 100 000 u) x 1,5 g.

Dosis: candidiasis intestinal, adultos: 200 000 a 400 000 U por vía oral c/4 a 6 h, hasta 14 días. Niños: prematuros y lactantes bajos de peso: 100 000 U vía oral c/6 h. Infantes mayores: 200 000 U por vía oral, 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/d durante 14 días.

PAE**Valoración**

- Interrogar sobre antecedentes de alergia a la nistatina.
- Confirmar que los estudios histológicos o los cultivos de la lesión fueron hechos de forma adecuada.

Intervención

- Frotar bien el medicamento en las zonas lesionadas.

Educación paciente-familia

- Recordar al paciente la importancia de no perder una dosis.
- Explicar que los óvulos vaginales deben ser insertados profundamente en la vagina y que el tratamiento puede mantenerse durante la menstruación.
- Recomendar no aplicar otro tipo de tratamiento ni cubrirse con una venda la zona lesionada sin consultar antes con el médico.
- Orientar que debe cuidar de no acercarse al fármaco a los ojos.
- Recomendar la suspensión de las relaciones sexuales durante el tratamiento (si se trata de lesiones genitales) o el uso de condón.

Evaluación

- Evaluar la presencia de irritación en la zona de aplicación del fármaco (piel o mucosas).

- Notificar al médico si aparecen náuseas, vómitos, diarreas o dolor abdominal.

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 mitótico, interactuando con los microtúbulos polimerizados, bloqueando de esta forma la división celular fúngica (Fig. 9.3).

Farmacocinética. Aparece en la tabla 9.2.

Efectos adversos. SNC: 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, fiebre.

Interacciones. Al inducir las enzimas microsomaes 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:

- *Tinea barbae* y *tinea capitis*: 1 mes.
- Dermatofitosis de las palmas de las manos: 2-3 meses.
- Dermatofitosis de las uñas de las manos: 6-9 meses.
- 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/d en una sola dosis, con la comida, para infecciones leves y de 750-1000 mg/d en varias dosis para las graves; en niños, las dosis son de 10 mg/kg/d. Con preparados ultramicrocristalinos, la dosis correspondiente es un tercio menor que las señaladas anteriormente.

PAE

Valoración

- Interrogar sobre antecedentes de porfiria o lupus eritematoso.
- Interrogar sobre la concurrencia de tratamientos con anticoagulantes orales o contraceptivos hormonales.
- Comprobar la forma de presentación del medicamento.

Intervención

- Calcular y preparar adecuadamente la dosis a administrar.
- Administrar el medicamento preferiblemente con las comidas, con alimentos ricos en grasas.

Educación paciente-familia

- Recomendar no ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- Instruir al paciente sobre la importancia de realizar el tratamiento completo, a pesar de que pueda tener una duración prolongada.

Evaluación

- Evaluar la presencia de efectos tóxicos a nivel del sistema nervioso central o a otro nivel y comunicar al médico.
- Evaluar respuesta al tratamiento.

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 á-desmetilasa, un sistema enzimático dependiente del citocromo P 450 (Figs. 9.3 y 9.4).

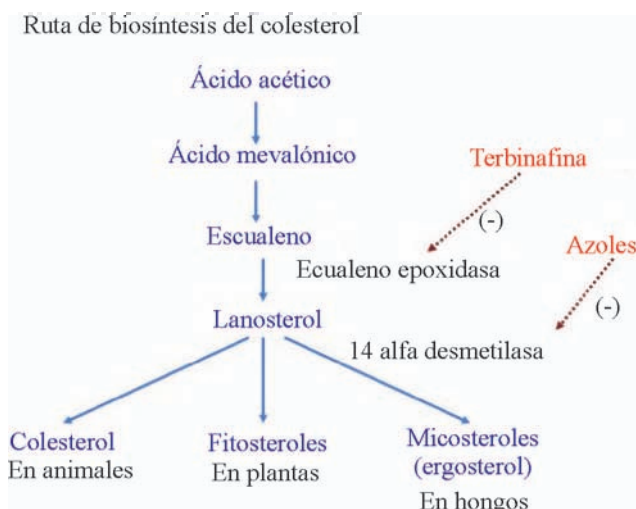


Fig. 9.4. Ruta de biosíntesis del ergosterol.

Al deteriorar la biosíntesis de ergosterol llevan a la acumulación de 14 á-metilesteroles, alterándose la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas y afectándose las funciones de ciertos sistemas enzimáticos de membrana, que resulta en la inhibición del crecimiento micótico.

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 9.3 se resumen las principales características farmacocinéticas y las reacciones adversas de los azoles.

En la tabla 9.4 se exponen las principales interacciones medicamentosas de este grupo de antifúngicos.

Tabla 9.3. Farmacocinética y reacciones adversas de los azoles.

Fármaco	Características farmacocinéticas	RAM
Ketoconazol	Buena absorción gastrointestinal que aumenta en ambiente ácido, distribución amplia, concentraciones pobres en SNC, metabolismo hepático (sistema de oxidasas mixtas dependientes del citocromo P450), excreción biliar y renal, su $t_{1/2}$ es dosis dependiente: 90 min para la dosis de 200 mg y 4 h para 400 mg.	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. Náuseas, vómitos y anorexia dosis-dependientes. Aumento leve y asintomático de la actividad de la aminotransferasa plasmática, hepatitis sintomática rara pero potencialmente fatal y efecto teratogénico en animales.
Miconazol	Absorción sistémica por vía cutánea o vaginal mínima, en la piel penetra el estrato córneo donde permanece por más de 4 días, biodisponibilidad oral 15 %, unión a p.p 91-93 %, metabolismo hepático intenso, $t_{1/2}$ 1 h.	Tiene toxicidad cardíaca (arritmias) y neurológica (ansiedad, psicosis tóxicas agudas, confusión, alucinaciones e hiperestesias) cuando se administra por vía endovenosa, por lo que se prefiere la vía tópica. Puede causar tromboflebitis.
Fluconazol	Buena absorción oral, alcanza altas concentraciones en SNC, saliva, esputo, vagina y fluidos oculares, eliminación renal donde se recupera el 80 % del fármaco sin modificar, $t_{1/2}$ 30 h.	Leves: cefalea, náuseas, dolores abdominales. Síndrome de Steven-Johnson, fundamentalmente en pacientes con SIDA sometidos a tratamiento con múltiples drogas.
Itraconazol	Absorción oral variable, no penetra barrera hematoencefálica, extenso metabolismo hepático, excreción renal, $t_{1/2}$ 36 h.	Trastornos gastrointestinales, cefalea, mareo y reacciones de hipersensibilidad de tipo dermatológico que incluyen al síndrome de Steven-Johnson.
Voriconazol	Biodisponibilidad oral del 99 % si se administra 1 h antes ó 1 h después de las comidas. Concentraciones en LCR 50 % de las del plasma. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 siendo sus metabolitos inactivos. Su $t_{1/2}$ es de 6 h con 3 mg/kg (e.v.) o 200 mg (v.o.). Se excreta por el riñón en un 5 %. La administración e.v. se limita a pacientes que no tengan IR grave, ya que el excipiente (ciclodextrina) puede acumularse. Ajustar dosis si existe deterioro hepático moderado y no administrar si insuficiencia hepática grave.	Trastorno reversible de la visión (fotopsia) que ocurre hasta en el 30 % de los pacientes, exantema cutáneo, fotosensibilidad. Ligera elevación de las enzimas hepáticas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y alucinaciones visuales.

Leyenda:

pp: proteínas plasmáticas

$t_{1/2}$: tiempo de vida media

SNC: Sistema Nervioso Central

LCR: líquido cefalorraquídeo.

v.o.: vía oral e.v.: vía endovenosa.

IR: Insuficiencia renal.

Tabla 9.4. Principales interacciones de los azoles.**Fármacos que interfieren los niveles plasmáticos de los azoles**

Carbamazepina	↑
Didanosina	↓
Antiácidos, sucralfato e inhibidores H ₂	↓
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	↑
Hipoglicemiantes orales	↑
Rifampicina	↑
Teofilina	↑
Zidovudina	↑

Legenda: ↑ aumenta
↓ disminuye

Ketoconazol

Usos. Útil en blastomycosis, coccidiomycosis, criptococosis, cromomycosis, esporotricosis e histoplasmosis.

Presentación y dosis

- Tableta 200 mg.
- Crema c/100 g contiene 2 g de ketoconazol.

Dosis: en adultos: 400 mg/d, dosis máxima 600-800 mg/d. En niños: 3,3- 6,6 mg/kg/d. En menores de 2 años no se ha establecido la dosis.

Para la profilaxis y mantenimiento en pacientes inmunodeprimidos, 200 mg/día.

Para la formulación tópica (aplicar preferentemente de noche): aplicar la crema una vez al día, sobre el área afectada y alrededor de ésta.

Miconazol**Presentación y dosis**

- Ampolleta 10 mg/20 mL.
- Crema 2 %/25 g.

Dosis: adulto: rango de 0,2 g/d a 1,2 g 3 veces al día, según la severidad y la sensibilidad de la infección. Se debe disolver en cloruro de sodio al 0,9 % ó dextrosa al 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.

Niños mayores de 1 año: 20-40 mg/kg/d, pero no más de 15 mg/kg deben administrarse en cada infusión.

Para la presentación tópica: 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 onicomycosis: 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**Presentación y dosis**

- Tableta 100 mg.
- Bulbo 200 mg.
- Suspensión 100 mg/5 mL.

Dosis: debido a su rápida y completa absorción, las dosis por vía oral y endovenosa son iguales.

Vaginitis o balanitis por *Candida albicans*: adultos: por vía oral, 150 mg dosis única.

Candidiasis mucocutánea (excepto la genital): adultos: por vía oral, 50 mg/d (100 mg/d en las infecciones severas) durante 7-14 d en la candidiasis orofaríngea (máximo 14 días excepto en pacientes inmunocomprometidos), durante 14-30 d en otras infecciones mucosas (entre ellas la esofagitis). Niños: por vía oral o infusión e.v. 3-6 mg/kg el primer día, luego 3 mg/kg/d (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 tiña pedis, corporis y cruris: por vía oral, 50 mg/d durante 2-4 semanas (hasta 6 semanas en la tiña del pie); duración máxima del tratamiento 6 semanas. Infección invasiva por *Candida* (incluyendo candidemia y candidiasis diseminada) e infecciones por criptococos (incluyendo meningitis). Adultos: por vía oral o infusión e.v., 400 mg una vez al día, inicialmente hasta observar la respuesta; luego de 200 a 400 mg/d; el tratamiento debe continuar según la respuesta (al menos 6-8 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: 100-200 mg/d. Niños: 6-12 mg/kg/d; 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 vía oral o infusión e.v., 50-400 mg/d ajustado atendiendo al riesgo; 400 mg/d, si existe riesgo elevado de infecciones sistémicas. Niños: de acuerdo con la extensión y duración de la neutropenia, 3-12 mg/kg/d (en neonatos menores de 15 días, cada 72 h y cada 48 h en los mayores de 15 días); Dosis máxima: 400 mg/d.

Itraconazol

Usos. Se ha utilizado en el tratamiento de la meningitis por coccidioides y en la esporotricosis, constituye junto con el fluconazol, una alternativa al tratamiento con anfotericina B.

Presentación y dosis. Tableta 100 mg.

Dosis: coccidioidomicosis: 200 mg, 2 veces al día por 10 meses.

Esporotricosis linfonodular y cutánea: 100-200 mg/d durante 3 a 6 meses; extracutánea: 300 mg 2 veces al día por 6 meses, luego 200 mg, 2 veces al día por 1 año.

Otras infecciones micóticas sistémicas: histoplasmosis en pacientes inmunocompetentes: 100-200 mg, 1 ó 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): 300 mg, 2 veces al día durante 3 d, luego 200 mg, 2 veces al día por 12 semanas y reducir más tarde a 200 mg/d como dosis de mantenimiento. Aspergilosis en pacientes inmunocompetentes: 100 a 400 mg/d por 2 semanas o hasta 6 meses. En pacientes con aspergilosis invasiva inmunocomprometidos: 200 mg, 3 veces al día por 4 d, seguido de 200 mg, 2 veces al día durante 6 a 12 meses. Paracoccidioidomicosis: 50-100 mg/d 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/d ó 200 mg 2 veces al día. Profilaxis primaria o secundaria en pacientes con VIH o neutropenia: 200 mg/d.

Candidiasis orofaríngea: 100 mg/d durante 15 días (200 mg en los pacientes con SIDA o neutropenia). Candidiasis vulvovaginal: 200 mg, 2 veces al día durante un día. Pitiriasis versicolor: 200 mg/d por 7 días. Tiña del cuerpo: 100 mg/d durante 15 días ó 200 mg/d por 7 días. Tiña de los pies o de las manos: 100 mg/d durante 30 días ó 200 mg, 2 veces al día por 7 días. Onicomicosis: 200 mg/d 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

Usos

- Aspergilosis invasora.
- Infecciones severas por *Candida* (inclusive *C. krusei*), incluyendo infecciones por *Candida* en esófago y sistémicas (candidiasis hepatoesplénica, candidiasis diseminada, candidemia).
- Infecciones micóticas severas causadas por *Scedosporium spp* y *Fusarium spp*.
- Infecciones micóticas severas en pacientes intolerantes o refractarios a otro tratamiento.
- Prevención de brotes de infecciones micóticas en pacientes febriles de alto riesgo (trasplante alogénico de médula ósea, pacientes con recaída de leucemia).

Presentación y dosis. Tabletas de 50 y 200 mg.

Dosis de carga (primeras 24 h):

- Pacientes de más de 40 kg, 400 mg c/12 h.
- Pacientes de menos de 40 kg, 200 mg c/12 h.

Dosis de mantenimiento:

- Pacientes de más de 40 kg, 200 mg c/12 h.
- 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 oral. Para pacientes de menos de 40 kg, la dosis oral 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).

PAE (azoles)

Valoración

- Interrogar acerca de antecedentes de alergia al fármaco o a los componentes del preparado.
- Interrogar sobre la presencia de otras enfermedades (SIDA, inmunosupresión) y concurrencia de otros tratamientos.

Intervención

- Realizar pruebas funcionales hepáticas.
- Frotar bien el medicamento en las zonas lesionadas (en caso de formulaciones tópicas).
- Evaluar sitio de administración endovenosa.

- Preparar adecuadamente el medicamento en caso de administración parenteral.

Educación paciente-familia

- Advertir sobre la posibilidad de irregularidades menstruales, ginecomastia y alteraciones de la libido con el consumo de ketoconazol.
- Instruir al paciente sobre la importancia de realizar el tratamiento completo, a pesar de que pueda tener una duración prolongada.
- Orientar sobre la importancia de mantener las lesiones limpias y secas.
- Sugerir que debe usar ropas ligeras y claras para promover la ventilación de las zonas lesionadas.
- Recomendar que debe mantener el fármaco alejado de los ojos.
- Orientar que debe evitar las relaciones sexuales durante el tratamiento o usar condón.
- Orientar al paciente que se debe evitar la exposición directa al sol y la conducción de vehículos o maquinarias si se está administrando voriconazol.

Evaluación

- Evaluar respuesta terapéutica en caso de micosis superficiales.
- Notificar al médico ante indicios de hepatotoxicidad: orinas oscuras, heces claras, coloración amarilla de piel o mucosas, anorexia, náuseas o vómitos.
- Reportar la aparición de rash, prurito u otra irritación en la zona donde se aplicó el fármaco o en las zonas cercanas.
- Vigilar la aparición de toxicidad nerviosa o tromboflebitis con la administración e.v. de miconazol.
- Vigilar indicios de toxicidad renal (disminución de la diuresis, presencia de edemas).

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 (Figs. 9.3 y 9.4).

Farmacocinética. Su absorción oral es rápida y buena, en administración tópica se absorbe menos del 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 $t_{1/2}$ es de 11-16 h.

Reacciones adversas. Son raras (solo en el 10 % de los pacientes) y ligeras. Se han reportado molestias gastrointestinales, astenia, malestar general, eritema, prurito, cefalea, mareo, y dolores musculares y articulares.

Usos, presentación y dosis. Tabletas 250 mg.

Dosis: por vía oral 250 mg/d.

- *Tinea corporis*, *cruris* y candidiasis cutánea: durante 2-4 semanas.
- *Tinea pedis*: durante 2-6 semanas.
- Onicomycosis: durante 1,5-12 meses.

En aplicación tópica se utiliza crema al 1 %, 1-2 veces al día:

- *Tinea corporis*, *cruris* y candidiasis cutánea: durante 1-2 semanas.
- *Tinea pedis*: durante 2-4 semanas.
- Pitiriasis versicolor: durante 2 semanas.

PAE

Valoración

- Interrogar sobre antecedentes de alergia a la terbinafina.
- Confirmar que los estudios histológicos o los cultivos de la lesión fueron hechos de forma adecuada.
- Valorar estado de las lesiones del paciente.

Intervención

- Administrar el medicamento frotando en las zonas lesionadas.

Educación paciente-familia

- Recordar al paciente la importancia de no perder una dosis.
- Recomendar no aplicar otro tipo de tratamiento ni cubrirse con una venda la zona lesionada sin consultar antes con el médico.
- Orientar que debe cuidar de no acercar el fármaco a los ojos.

Evaluación

- Evaluar efecto terapéutico.

- Evaluar la presencia de irritación en la zona de aplicación del fármaco (piel o mucosas).
- Notificar al médico si aparecen efectos tóxicos.

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 (Fig. 9.3).

Es conveniente aclarar que las células de los mamíferos no convierten la flucitosina en 5-fluorouracilo.

Farmacocinética. Absorción por vía oral de un 80 %, se une escasamente a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente, atravesando la BHE (la concentración en el LCR llega a ser hasta del 80 % de la plasmática) y penetrando el humor acuoso. Entre el 60-80 % se elimina sin metabolizar por la orina, su administración debe modificarse cuando la función renal esté disminuida. Su $t_{1/2}$ es de 3-6 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 (> de 100 µg/mL).

Usos. Se usa 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.

Presentación y dosis. Cápsulas de 250 y 500 mg.

Dosis: 37,5 mg/kg por vía oral cada 6 h si la función renal es normal. Dosis inicial de 0,3 mg/kg/d si se da

junto con anfotericina B. La duración del tratamiento es de 6 semanas.

Debe ajustarse la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente sobre el tiempo de evolución de su enfermedad y el conocimiento que tenga sobre la misma.
- Indagar sobre la presencia de otras enfermedades (inmunosupresión, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad hematológica, alteración del SNC, diabetes, SIDA) y la concurrencia de otros tratamientos (citostáticos, radiaciones).
- Valorar el estado del paciente.

Intervención

- Preparar el medicamento teniendo en cuenta la dosis a administrar y la forma de presentación.
- Evaluar sitio de administración endovenosa (vena central o periférica).

Educación paciente-familia

- Recordar la importancia de no perder una dosis.
- Recomendar no aplicar otro tipo de tratamiento sin consultar antes con el médico.
- Orientar sobre los posibles efectos adversos.

Evaluación

- Comunicar al médico si existen indicadores de mal funcionamiento hepático (presencia de ictericia, dolor en hipocondrio derecho, cambios de coloración de orina y/o heces, anorexia, vómitos), y si existen indicadores de trombocitopenia (petequias, equímosis).
- Comunicar al médico la presencia de cualquier otro efecto tóxico.
- Evaluar respuesta al tratamiento.

Equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina)

Son fungicidas por inhibir la síntesis de β -glucano en la pared celular fúngica al ser inhibidores no competitivos de la (1,3)- β -D-glucano sintetasa (Figs. 9.1 y 9.3), 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*, *H. 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 *Candida spp*), carecen de actividad sobre *C. Neoformans* ya que esta levadura casi no tiene o carece de la enzima (1,3)- β -D-glucano sintetasa.

Farmacocinética. La caspofungina se administra de forma exclusiva por vía e.v., debido al tamaño de su molécula y se dispensa en forma de acetato.

Su $t_{1/2}$ es de 9-11 h, y en el plasma tiene una elevada unión a proteínas (97 %). Es metabolizada en el hígado mediante hidrólisis y acetilación, lo que 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, sólo entre el 3 y el 4 % de los pacientes tratados con él 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.

Constituye un prometedor grupo de nuevos agentes antifúngicos por varias razones:

- Su específico mecanismo de acción.
- Su alto grado de selectividad fúngica, debido a que no existe ningún homólogo de la enzima glucano sintetasa en seres humanos.
- Su gran potencial como estrategia terapéutica frente a las micosis sistémicas.
- Su mínima toxicidad.

Usos. Neumonía por *Pneumocystis carinii*. Como alternativa a los azoles en micosis sistémicas por *Candida*, *H. capsulatum* y *Aspergillus spp*.

Presentación y dosis. Solución para inyección: 50 y 70 mg.

Dosis de carga: 70 mg/e.v./el primer día en infusión a durar 1 h.

Dosis de mantenimiento: 50 mg/e.v./d en infusión a durar 1 h.

Reducir a 35 mg/e.v./d si hay insuficiencia hepática.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente sobre el tiempo de evolución de su enfermedad y el conocimiento que tenga sobre la misma.
- Indagar sobre la presencia de otras enfermedades y la concurrencia de otros tratamientos (citostáticos, antivirales, anticonvulsivantes).
- Valorar estado del paciente.

Intervención

- Calcular adecuadamente la dosis según el peso en kg del paciente y la presencia o no de insuficiencia hepática.
- Evaluar sitio de administración endovenosa (vena central o periférica).

Educación paciente-familia

- Recordar al paciente la importancia de no perder una dosis.
- Recomendar no aplicar otro tipo de tratamiento sin consultar antes con el médico.
- Orientar sobre posibles efectos adversos.

Evaluación

- Evaluar respuesta al tratamiento.
- Comunicar al médico la presencia de cualquier efecto tóxico.

Otros fármacos antifúngicos

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, dermatitis por contacto). Debe suspenderse en caso de irritación y/o hipersensibilidad.

Presentación y dosis. Crema 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 al 1 % durante 2-4 semanas como mínimo, 2 veces al día. En ocasiones puede producir alguna irritación local.

Ácido undecilénico (micocilén)

Es el ácido 10-undecenoico, que se utiliza como tal o formando sal con cinc. Se emplea particularmente 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 12-15 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.

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 serían los expuestos en las tablas 9.5 y 9.6. 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

Tabla 9.5. Estrategias terapéuticas. Micosis superficiales.

Micosis	Fármaco de elección	Fármaco alternativo
Tiñas: <i>Microsporum</i> <i>Epidermophyton</i> <i>Trichophyton</i>	Azoles	Griseofulvina Terbinafina
Pitiriasis versicolor	Azoles	Terbinafina
Candidiasis cutánea y onicomicosis	Azoles	Nistatina

Tabla 9.6. Estrategias terapéuticas. Micosis sistémicas.

Micosis	Fármaco de elección	Fármaco alternativo
Aspergilosis	Voriconazol Anfotericina B Itraconazol + anfotericina B	Itraconazol oral Caspofungina
Blastomicosis	Anfotericina B	Ketoconazol oral Fluconazol Ketoconazol Itraconazol Nistatina Clotrimazol Caspofungina Ketoconazol Itraconazol
Candidiasis	Itraconazol Fluconazol	
Coccidioidomicosis	Anfotericina B e.v. + anfotericina B intratecal o anfotericina B e.v. o fluconazol	
Criptococosis	Flucitosina oral + anfotericina B e.v.	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	Ketoconazol Itraconazol Ketoconazol
Paracoccidioidomicosis	Anfotericina B Itraconazol	
Dermatofitosis	Terbinafina Itraconazol	Griseofulvina Fluconazol
Onicomicosis		
Por cándidas	Itraconazol	
Por dermatofitos	Terbinafina Itraconazol	Griseofulvina Ciclopirox Olamina tópica Fluconazol

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 afectada.

Las micosis sistémicas requieren, por su magnitud y gravedad, tratamiento sistémico.

Terapias combinadas

- Anfotericina B y flucitosina: esta asociación se utiliza frecuentemente 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 esto no ocurre *in vivo* y la práctica ha demostrado buena eficacia terapéutica con estas combinaciones.
- Fluconazol asociado a anfotericina B: actualmente se están realizando 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.

Bibliografía

- Benett, J.E. (1996): Fármacos antimicóticos. En Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. vol. II, cap. 49. McGraw-Hill. Interamericana, Buenos Aires, 9na Ed., pp. 1247-1263.
- Benett, J.E. (2001): Fármacos antimicóticos. En Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés]. Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds.: Editorial McGraw-Hill, México, 10 ma. Ed., (2003), vol. II, cap. 49, pp. 1311-1328.
- Cuesta Campos, E. (1987): Drogas antimicóticas. En Farmacología Médica. Editorial Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba, tomo I, segunda parte, pp. 201-229.
- Dismukes, William E. (1996): Introducción a las micosis. En Cecil. Tratado de medicina interna. McGraw-Hill. Interamericana, Buenos Aires, 20th Ed., pp. 2093-2117.
- El Manual Merck (2000) 10ma Ed., sec. 14. cap. 168. Disponible en: <http://www.3ds.es>.
- Farreras-Rozman (2000): Medicina Interna. sec. 17, cap. 268. Disponible en CD-ROM.
- Foley Peter, A. (2000): Recent advances. Dermatology, BMJ; 320: 850-853.
- Gilbert, David N., Moellering, Robert C., Sande Merle, A. (1998): Guía Sanford. Guía terapéutica antimicrobiana, pp. 94-101.
- Groll, Andreas H., Piscitelli, Stephen C., Walsh, Thomas J. (2001): Antifungal Pharmacodynamics: Concentration-Effect Relationships in vitro and in vivo. Pharmacotherapy 21 (8s): 133s-148s.
- Hunt, Richard et al. (2001): Microbiology, Virology, Immunology, Bacteriology, Parasitology, Mycology Online. The board of Trustees of the University of South Carolina. Disponible en <http://www.freebooks4doctors.com>.
- Jawetz, E., Melnik, J.L., Adelberg, E.A. (1973): Manual de microbiología médica. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 4ta Ed., pp. 269-290.
- Kontoyannis, Dimitrios P. (2001): A Clinical Perspective for the Management of Invasive Fungal Infections: Focus on IDSA Guidelines. Pharmacotherapy 21 (8s): 175s-187s.
- Lehninger, Albert L. (1981): Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. Ediciones revolucionarias, 2da Ed., parte 3, cap. 24, pp. 692-700.
- Litter, M. (1986): Farmacología experimental y clínica. 7ma Ed, El Ateneo, cap. 50, pp. 1630-1640.
- Lumbreras, Carlos, Lizasoain, Manuel, Aguado, José María (2003): Antifúngicos de uso sistémico. Enferm Infecc Microbiol Clin; 21 (7): 366-80.
- Mediavilla, A. y J. Flórez (2003): Fármacos antifúngicos. En Farmacología humana (J. Flórez, comp.), Masson S.A, Barcelona, 4ta Ed., pp.1201-1215.
- Peláez García, M., Alcalá Hernández, L., Muñoz García y S.E. Bouza (1998): Nuevos antifúngicos. Medicine; 7 (91): 4251-4262.
- Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Churchill Livingston, London, 4th Ed., cap. 45, pp. 720-724.
- Regalado Ortiz, P. (1979): Conceptos generales de micología. Micosis superficiales y profundas. En Dermatología. Colectivo de autores. Ediciones revolucionarias, Ciudad de la Habana, cap. XXI, pp. 459-498.



Capítulo 10

Fármacos antiparasitarios

Dra. Ariana Fernández García

Las infecciones parasitarias tienen una alta prevalencia en los países subdesarrollados y se han extendido a los países desarrollados, debido a la resistencia a los tratamientos y al incremento de los viajeros. Algunas enfermedades parasitarias son cosmopolitas, debido a que las condiciones de transmisión existen universalmente como sucede con la oxiuros, tricomonosis vaginal y toxoplasmosis. Otras parasitosis tienen distribución geográfica variable debido a factores especiales, tales como la presencia de vectores o huéspedes intermediarios exclusivos como la tripanosomiasis africana. Un gran grupo de parasitosis transmitidas por el suelo contaminado con materias fecales y adquiridas por vía oral o cutánea, predomina en los países de zonas tropicales. Algunas costumbres de los pueblos influyen en la frecuencia de ciertos parásitos, como es el hábito de comer carnes crudas.

La prevención y el control de las parasitosis intestinales se basan en medidas higiénico-sanitarias y educación a la población. En otras infecciones el control del vector o del huésped intermediario requiere de programas como el ataque a los caracoles en el caso de la esquistosomosis. Las vacunaciones contra enfermedades parasitarias solo existen en etapa experimental. Otra medida utilizada en los últimos años es el empleo de los modernos antiparasitarios para el control masivo de algunas parasitosis.

La quimioterapia de las enfermedades parasitarias, causa inhibición selectiva en el parásito y no en el

hospedero, porque actúan sobre enzimas únicas del parásito o enzimas que se encuentran, tanto en el hospedero como en el parásito, pero que son indispensables para este último. Por ejemplo, se pueden mencionar fármacos antipalúdicos como pirimetamina, cloroguanida, proguanil, etc., que inhiben la dihidrofolato reductasa del ácido fólico indispensable en el parásito para la formación del ácido fólico que es esencial en la síntesis de las bases de ácidos nucleicos.

Otros fármacos antiparasitarios impiden funciones bioquímicas comunes. Así tenemos el caso de algunos fármacos antipalúdicos como quinina, mefloquina, quinacrina, entre otros que son inhibidores de la síntesis del ácido desoxiribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN); ya que tiene semejanzas en sus estructuras químicas esenciales y actúan inhibiendo la incorporación del fosfato en los ADN y ARN de los parásitos en su fase de crecimiento.

Fármacos antipalúdicos

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. Se considera una enfermedad reemergente, que está presente en más de 90 países, fundamentalmente en áreas tropicales.

A Cuba, en 1973, la Organización Mundial de la Salud (OMS) le otorgó el certificado que acredita la erradicación del paludismo. A partir de 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, por la presencia en nuestro país del vector que la transmite y el intercambio con países donde la enfermedad es endémica.

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 2 especies principales de *Plasmodium* que afectan al hombre son *P. vivax* y *P. falciparum*. Existen otras 2 especies, de importancia regional, que son *P. malariae* y *P. ovale*. El parásito más letal es *P. falciparum* porque puede producir parasitemias que incluyen a más del 20 % de los eritrocitos circulantes. Por el contrario, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* producen menor parasitemia.

Ciclo de vida. Existen 2 ciclos diferentes, uno que se desarrolla en el mosquito, en el que hay reproducción sexual (*ciclo esporogónico*) y otro que se efectúa en el hombre, con reproducción asexual (*ciclo esquizogónico*). En esta parasitosis, el mosquito (del género anófeles) es un hospedero definitivo y el hombre un hospedero intermediario.

Reproducción sexual (ciclo esporogónico): se efectúa en las hembras de los mosquitos del género Anófeles, que se infectan al ingerir sangre de una persona que tenga los parásitos sexualmente diferenciados. Estas formas sexuadas entran al estómago del mosquito, donde maduran y llegan a constituir gran cantidad de esporozoitos. Luego se diseminan por el cuerpo del mosquito, y 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 intracápsular 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 dos 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 histológicos, que van a la circulación para invadir los eritrocitos. En *P. vivax* y *ovale*, algunas formas hísticas se desarrollan muy lentamente en el hígado y pueden permanecer latentes por varios meses, por lo que se han llamado *hipnozoitos*. Cuando éstos salen tardíamente a la circulación producen las recaídas. Esto no sucede con *P. falciparum* y *malariae*.

- Etapa eritrocítica: los merozoitos procedentes de esquizontes hísticos invaden los eritrocitos. El esquizonte maduro al romper el eritrocito libera merozoitos. Esta liberación ocurre cada 48 h en *P. vivax*, *P. falciparum* y *P. ovale* y cada 72 h en *P. Malariae*. Cada una de estas formas del parásito invade 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 si no son ingeridos por los mosquitos, desaparecen espontáneamente de la sangre.

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.

Modo de transmisión. El mecanismo de transmisión, en condiciones naturales, se hace mediante los mosquitos hembra del género anopheles. Otros mecanismos menos frecuentes son: inoculación directa de sangre con parásitos a través de la placenta, por transfusión sanguínea, accidentalmente por jeringas contaminadas o por trasplante de órganos. En estos casos sólo aparece el ciclo eritrocítico, sin existir invasión previa al hígado.

Resistencia a los fármacos antipalúdicos. Existe resistencia cuando el parásito sobrevive a concentraciones del fármaco que previamente lo eliminaba o prevenía su multiplicación. La resistencia a la cloroquina es fundamentalmente del *P. falciparum*. Para el *P. vivax* se ha reportado resistencia a la primaquina, pirimetamina y sulfas fundamentalmente, y en menor medida a la cloroquina. No se ha observado resistencia del *P. ovale* y *P. malariae* a la cloroquina y otras 4-aminoquinoleínas.

Clasificación de los fármacos antipalúdicos. Los antipalúdicos se dividen en dependencia de la etapa del parásito que atacan y el fin clínico correspondiente.

- *Esquizonticidas hísticos utilizados 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 *P. falciparum*.
- *Esquizonticidas hísticos utilizados para evitar recaídas*: los fármacos actúan en las formas histológicas latentes de *P. vivax* y *P. 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 dos grupos. Los esquizonticidas hemáticos de acción rápida, incluyen los clásicos alcaloides antipalúdicos como: cloroquina, quinina y sus derivados similares, quinidina, mefloquina, halofantrina, y los esquizonticidas hemáticos menos eficaces y de acción más lenta, está la pirimetamina, cloroguanida y antibióticos antipalúdicos, éstos 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 *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, en tanto que la primaquina tiene actividad especialmente potente contra *P. falciparum*. 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.

Tratamiento del paludismo

- Preventivo: cuando las personas se trasladan de áreas no endémicas a áreas endémicas. Se utilizan

esquizonticidas hemáticos como cloroquina, de acción rápida o fansidar, de acción lenta. Se empieza 2 semanas antes de irse.

- Supresivo: 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.
- Radical (profiláctico y curativo): paciente que viene de un área endémica a un área no endémica. Aquí si hay que utilizar la combinación de esquizonticidas de acción hemática e histológica.
- Profiláctico: a las personas que viajan a zonas donde no hay resistencia a la cloroquina, se les indica cloroquina o hidroxiclороquina y a las personas que viajan a zonas donde hay resistencia a la cloroquina, se recomienda la mefloquina y la doxiciclina.
- Curativo: para implantar el tratamiento hay que tener en cuenta si el paludismo es causado por *P. falciparum* no complicado y resistente, *P. falciparum* no complicado no resistente, *P. falciparum* complicado y resistente, *P. vivax*, *ovale* y *malariae*, teniendo en cuenta también si hay resistencia a la cloroquina.

Fármacos que se utilizan para el tratamiento del paludismo

Artemisina

Tiene poca solubilidad en agua y en las grasas. Otros compuestos con mejor solubilidad son el éter metílico o artemeter, que se administra en solución oleosa y el derivado hemisuccinato, que es el artesunato de sodio, el cual es hidrosoluble.

Las reacciones adversas del artemeter son poco intensas como fiebre y reticulopenia transitoria, ocasionalmente puede haber aumento ligero de las transaminasas. Los derivados de la artemisina se pueden administrar en el segundo y tercer trimestre del embarazo. No se recomienda en el primer trimestre (Fig. 10.1).

Cloroquina

Tiene buena absorción. Presenta un secuestro intenso en tejidos y, en particular, hígado, bazo, riñones, pulmones, tejidos que contengan melanina y, en menor extensión cerebro y médula espinal. La depuración renal constituye la mitad de su eliminación sistémica total, la excreción aumenta al acidificar la orina. La vida media terminal es de 30 a 60 días y es posible detectar huellas del medicamento en la orina años

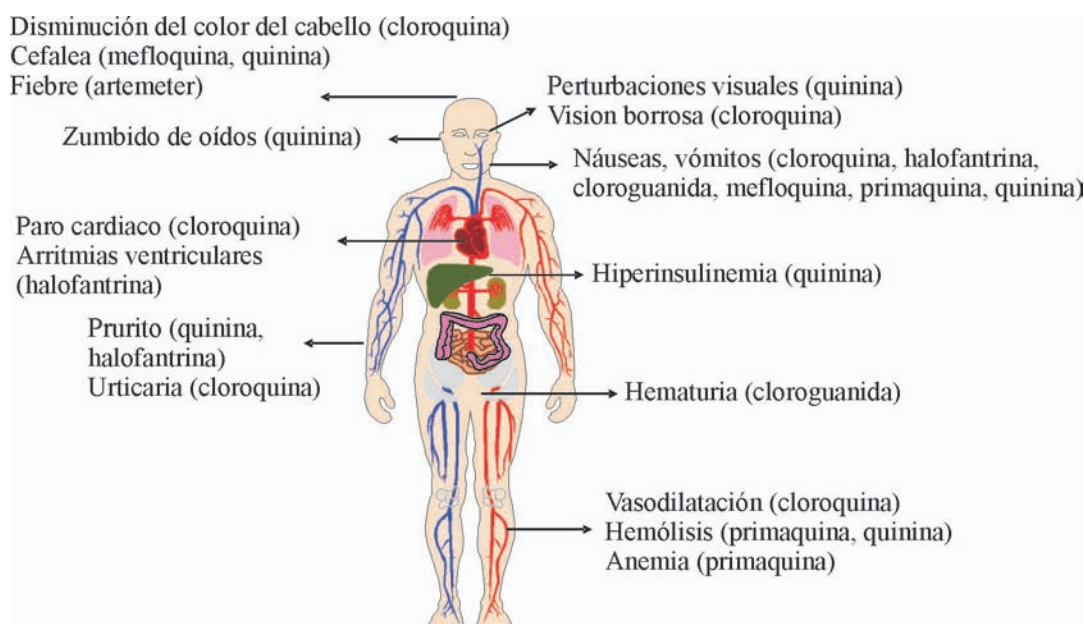


Fig. 10.1. Algunas reacciones adversas causadas por fármacos antipalúdicos.

después de haber sido administrado con fines terapéuticos.

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 intravenoso constante o en fracciones pequeñas, por vía subcutánea o intramuscular. La toxicidad aguda suele surgir cuando se administran dosis terapéuticas o altas con demasiada rapidez por vía endovenosa. 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 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.

Las dosis que exceden de 5 g por vía parenteral suelen ser letales. El tratamiento inmediato a base de ventilación mecánica, adrenalina y diazepam pueden salvar la vida. 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. Siempre hay que esperar para la acción de la cloroquina 7 días contados a partir del primer día de iniciado el tratamiento.

Se han señalado casos infrecuentes de hemólisis y discrasias sanguíneas. También puede manchar el lecho ungueal y las mucosas. Puede precipitar un ataque agudo de soriasis. 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 (Fig. 10.1).

Cloroguanida (proguanil)

La cloroguanida después de ingerida se absorbe lentamente pero 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 éstos, la triazina (cicloguanil), es activo. Si se emplea un régimen de dosis de 200 mg/d, los pacientes metabolizadores rápidos presentan valores plasmáticos del metabolito activo muy por arriba del margen terapéutico. El 40 a 60 % de la cloroguanida absorbida se excreta por la orina, como metabolito o fármaco original.

La cloroguanida, a dosis profiláctica de 200 a 300 mg/d, 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 epiteliarias 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 (Fig. 10.1).

Diaminopiridinas

Incluye a los antifolatos pirimetamina y al fansidar, combinación de pirimetamina con la sulfonamida de larga acción sulfadoxina. La pirimetamina por vía oral se absorbe de forma lenta y completa. Se acumula en riñones, pulmones, hígado y bazo, y se elimina con lentitud. La vida media en plasma es de 80 a 95 h.

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 fólico.

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 1:5000 ó 1:8000 personas presentan reacción cutánea graves y a veces mortales, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. La pirimetamina-sulfadoxina está contraindicada en personas con reacciones previas a sulfonamidas, mujeres que lactan y niños menores de 2 meses de edad (Fig. 10.1).

Halofantrina

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. La vida media 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, cuando el sujeto no mejora, por lo común significa que la biodisponibilidad es insatisfactoria.

La halofantrina es tolerada de manera satisfactoria. Pueden aparecer náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, prurito y erupciones. La halofantrina 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 (Fig. 10.1).

Mefloquina

La mefloquina es oral, 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 unida a proteínas plasmáticas (98 %), se elimina con lentitud y con vida media terminal de unos 20 días. Se excreta por heces y bilis, sólo cantidades muy pequeñas de este fármaco aparecen en orina.

Medicamento bien tolerado. Se presentan 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 el sistema nervioso central (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.

Debido a que la mefloquina posee vida media larga, los efectos indeseables pueden presentarse tardíamente

(a las 2 ó 3 semanas), también las dosis elevadas influyen en la incidencia de algunos efectos secundarios.

Se debe evitar su uso en la embarazada y en niños menores de 2 años ó 15 kg. No se debe administrar hasta pasada 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 aconseja 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 (Fig. 10.1).

Primaquina

La primaquina ocasiona hipotensión intensa después de su administración parenteral, y por ello se utiliza mejor la vía oral. La absorción en el tubo digestivo es casi completa.

Dosis mayores que las habituales 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 leucocitosis.

En los individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, defecto ligado al cromosoma x, 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 (Fig. 10.1).

Quinina

Se absorbe rápidamente por vía oral, es degradada extensamente (solo el 5 % se excreta inalterada en la orina). Se une en alto grado a proteínas plasmáticas. Tiene una vida media de 4-5 h. Este fármaco alcanza en el líquido cefalorraquídeo solo 2-5 % de la concentración plasmática, atraviesa la barrera placentaria y ocasiona daños al feto.

Si se administra repetidamente a dosis terapéuticas completas, surge un “conjunto” característico de síntomas que dependen de la dosis llamado cinchonismo. En su forma leve aparecen tinnitus, cefalea, náuseas y trastornos visuales; cuando se continúa con el uso del medicamento o después de administrar dosis únicas elevadas pueden surgir manifestaciones gastrointestinales, cardiovasculares y dermatológicas.

A dosis terapéuticas puede causar hiperinsulinemia e hipoglucemia profunda por sus efectos estimulantes potente en las células pancreáticas β , complicación que puede ser grave.

Las expresiones usuales de la hipersensibilidad a la quinina son enrojecimiento, prurito, 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 subcutánea.

No usar en embarazadas, ni durante la lactancia. Está contraindicada en pacientes hipersensibles, en el que posea deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, pacientes con neuritis óptica o tinnitus. Dosis de 2 a 8 g puede causar la muerte (Fig. 10.1).

Interacciones. La quinina tiene interacciones con múltiples fármacos. Los antiácidos incrementan de la absorción de la quinina y su toxicidad. Sin embargo, la quinina 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. Además, se debe administrar con precaución la nitroglicerina, cuando se recibe quinina, por la hipotensión postural.

La pirimetamina puede aumentar los efectos leucopénicos y trombocitopénicos de los fármacos depresores de médula, y cuando se administra con los antagonistas de los folatos existe la posibilidad de anemia megaloblástica.

La administración conjunta de mefloquina con betabloqueadores, antagonistas cálcicos, digitálicos, antidepresivos, quinina y quinidina, puede desencadenar alteraciones cardiovasculares graves. La mefloquina puede reducir los niveles séricos del ácido valproico.

Proceso de atención en enfermería (PAE) (antipalúdicos)*Valoración*

- Interrogar sobre antecedentes de alergia a las sulfonamidas, alcoholismo.
- Valorar la función hepática, ya que puede interferir con el metabolismo y la excreción de los medicamentos.
- Interrogar sobre el padecimiento de enfermedades como: porfiria o soriasis, las cuales pudieran exacerbarse por el efecto del fármaco.
- Valorar presencia de daño en la retina que pudiera incrementarse con el disturbio visual asociado a estos medicamentos.
- Precisar si la paciente está lactando, porque estos fármacos pueden excretarse por la leche materna y ser tóxicos para el niño.
- Realizar cultivo de sangre para determinar cuál plasmodium es el causante de la enfermedad.
- Disponer de cultivo y pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento, aunque éste puede comenzar antes que el resultado de dichas pruebas sea conocido.

Intervención

- Administrar el ciclo de tratamiento completo. Usar las combinaciones como están indicadas.
- Monitorear la función hepática, examen cardiovascular mediante electrocardiograma (ECG), examen oftalmológico y auditivo periódicamente durante el tratamiento, para determinar signos de insuficiencia o deterioro de la visión.
- Administrar la cloroquina lentamente por vía parenteral.
- Garantizar la realización del ECG cuando se administra halofantrina, por sus posibles reacciones adversas en el sistema cardiovascular.
- Controlar sistemáticamente los niveles de glicemia cuando se administra quinina.
- Proporcionar medidas de apoyo y seguridad como la ayuda ambulatoria al paciente con mareos y debilidad.
- Proporcionar higiene oral y facilitar el acceso al baño.
- Monitorear el estado nutricional y organizar una dieta según las necesidades.
- Administrar el medicamento con alimentos si existen trastornos gastrointestinales (la biodisponibilidad de la halofantrina aumenta notablemente por el consumo de alimentos grasos y la absorción de la mefloquina aumenta cuando se administra con alimentos).

Educación paciente-familia

- Educar al paciente sobre los efectos adversos de los fármacos y sobre las medidas para evitarlos o reducirlos (si se presentan las náuseas, vómitos o pérdida del apetito, tomar el medicamento con alimentos y/o reducir la dosis).
- Alertar sobre los efectos indeseables que pueden aparecer al ingerir productos que contengan alcohol durante el tratamiento (náuseas, vómitos, cefalea, epigastralgia).
- Alertar al paciente y sus familiares que deben informar al médico si aparecen efectos gastrointestinales que interfieran con la nutrición; fiebre y escalofríos que puedan indicar la presencia de una superinfección; mareos, fatiga o debilidad que pueden indicar efectos adversos en el SNC.
- Indicar que deben reportar algunos efectos a su médico como, fiebre, escalofríos, rash en la piel y fatiga.
- Alertar sobre la importancia de tomar el tratamiento completo.
- Orientar que no debe usar estos medicamentos para automedicarse en otras infecciones o dárselos a otra persona, y que se deben mantener alejadas del alcance de los niños.
- Instruir al paciente sobre el régimen de dosis apropiado.
- Brindar información al paciente acerca del tratamiento y sus complicaciones.

Evaluación

- Monitorear la respuesta del paciente al medicamento.
- Monitorear los efectos adversos (se deben buscar posibles reacciones adversas hasta las 2 ó 3 semanas, luego de finalizado el tratamiento con mefloquina, por la vida media larga que posee el fármaco, tener presente la probabilidad de reacción de idiosincrasia por primaquina).
- Evaluar la efectividad del plan educativo: el paciente puede nombrar el fármaco, dosificación, posibles efectos adversos y medidas para evitar efectos adversos.
- Valorar la efectividad de los medicamentos y la ocurrencia de algún efecto adverso, como el daño en el SNC (reflejos y fuerza muscular).
- Realizar examen de retina, del conducto auditivo y examen oftálmico para la prevención y evaluación de los cambios que ocurren como resultado del tratamiento.
- Evaluar la función hepática para monitorear la posible toxicidad.

- Examinar la piel para monitorear efectos adversos (lesiones, color, temperatura y textura).

Fármacos antibacterianos en la quimioterapia antipalúdica

Sulfonamidas. Es esquizotónica eritrocítica de acción lenta y más activo contra *P. falciparum* que contra *P. 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 *P. 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.

Fármacos antihelmínticos

Los helmintos se dividen en céstodos, nemátodos y tremátodos y tienen características que los diferencian.

Céstodos: llamadas lombrices planas, situadas en el aparato intestinal de los vertebrados simétricos. En este grupo de helmintos aparecen: *Taenia saginata* y *Taenia solium*, *Diphilobothrium latum*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus vogeli*.

Nemátodos: tienen aspecto vermiforme, alargado y cilíndrico. Varían en el tamaño y grosor. Los ovíparos pueden tener diferentes localizaciones: en la luz intestinal *Áscaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*; en mucosa o submucosa *Estrongyloides stercoralis* (tabla 10.1). Otros nematelmintos de este grupo son: *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, entre otros. Los vivíparos se encuentran en los músculos, las larvas de *Trichinella spiralis*; en el tejido celular subcutáneo, las filarias *Loa loa* (Fig. 10.2) y *Onchocerca volvulus* (Fig. 10.3); en los vasos linfáticos o sanguíneos, *Wuchereria bancrofti* (Fig. 10.4) y en las extremidades inferiores, *Dracunculus nedinensis* (Fig. 10.5). Entre los ovovivíparos se pueden mencionar: *Angyostrongylus costaricensis* y *cantonensis*.

Tremátodos: son vermes planos con forma variable, generalmente foliácea. Se encuentran en los conductos biliares *Fasciola hepática* (Fig. 10.6), *Fasciola gigantica*, *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis*.

Tabla 10.1. Dosis de los fármacos antiparasitarios utilizados para tratar algunas parasitosis frecuentes en Cuba.

Parasitosis	Fármaco	Dosis en adultos	Dosis en niños
Amebiasis	Yodoquinol	650 mg 3 v/d x 20 días	30-40 mg/kg 3 v/d x 20 días
	Diloxanida	500 mg 3 v/d x 10 días	20 mg/kg/d 3 v/d x 10 días
	Paromomicina	500 mg 3 v/d x 7-10 días	25-35 mg/kg/d 3v/d x 5-10 días
	Dihidroemetina	1,0-1,5 mg/kg/d (max. 90 mg) i.m. 3 v/d x 10 días	
	Cloroquina	600 mg base/d x 2 días seguido de 300 mg base/d x 14-21 días	10 mg base/kg/d (max. 300 mg) x 14-21 días
	Metronidazol	1 g 2 v/d x 7-10 días	35-50 mg/kg/d 3 v/d x 10 días
	Ornidazol	500 mg 2 v/d x 5 días	1-12 años 15-30 mg/kg/d
	Secnidazol	2 g, dosis única	30 mg/kg/d, dosis única
Giardiasis	Tinidazol	2 g/d x 3 días, una sola dosis diaria	50 mg/kg/d x 3 días, una sola dosis diaria
	Quinacrina	100 mg 3 v/d x 7 días	2 mg/kg 3 v/d x 5-7 días
	Metronidazol	250 mg 3 v/d x 7 días	25 mg/kg/d x 5 días
	Ornidazol	1,5 g, dosis única	35 kg de peso, dosis de adultos
	Secnidazol	2 g, dosis única	30 mg/kg, dosis única
Oxiuriasis	Tinidazol	2 g, dosis única	50-75 mg/kg oral, dosis única
Oxiuriasis	Mebendazol	100 mg, repetir en 2 semanas	11 mg/kg, dosis única, max. 1 g
	Albendazol	400 mg, repetir en 2 semanas	400 mg, repetir en 2 semanas
Tricomosis vaginal	Metronidazol	1,5-2 g, dosis única	
	Ornidazol	1,5 g, dosis única	
	Secnidazol	2 g, dosis única	
	Tinidazol	2 g, dosis única	



Fig. 10.2. *Filaria loa loa* en el globo ocular.

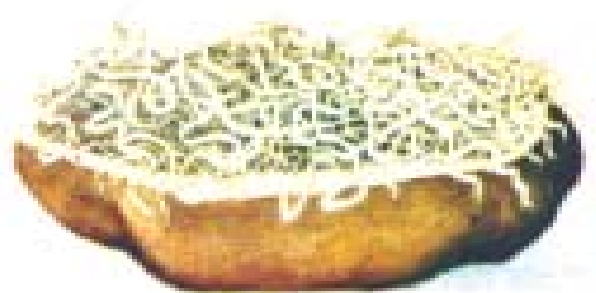


Fig. 10.3. Tumor abierto con oncocercas.



Fig. 10.4. Individuos con elefantiasis.



Fig. 10.5. *Dracunculus medinensis*. Extracción de parásito por el método indígena.



Fig. 10.6. *Fasciolas* en los conductos biliares.

felineus; en el intestino, la *Fasciolopsis buskii*; en los bronquios se localiza *Paragonimus westermani* y en los troncos venosos, diferentes especies pertenecientes al género *Shistosoma* (*Shistosoma haematobium*, *Shistosoma mansoni*, *Shistosoma japonicum*).

Benzimidazoles

Tienen múltiples usos, fundamentalmente contra nemátodos gastrointestinales.

Tiabendazol. Se absorbe con rapidez después de ingerido. Gran parte del fármaco se excreta por la orina en 24 h, conjugado como glucurónido o como sulfato. Con el tiabendazol a dosis terapéuticas puede aparecer anorexia, náuseas, vómitos y mareos. Menos frecuente son las diarreas, cansancio, somnolencia, inquietud y cefalalgia. Ocasionalmente 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. 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.

Mebendazol. Se absorbe de manera incompleta e irregular por vía oral. 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. Es bien tolerado, en caso de infección masiva se ha observado dolor abdominal y diarrea. Con dosis altas se pueden 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.

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 un 70 % y su vida media en plasma es de 8-9 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. El albendazol ocasiona pocos efectos adversos. En ocasiones, hay dolor abdominal, diarreas, náuseas, mareos y cefalea transitoria. Es teratogénico y embriotóxico en animales. No se ha definido la inocuidad del medicamento en niños menores de dos años de edad (Fig. 10.7).

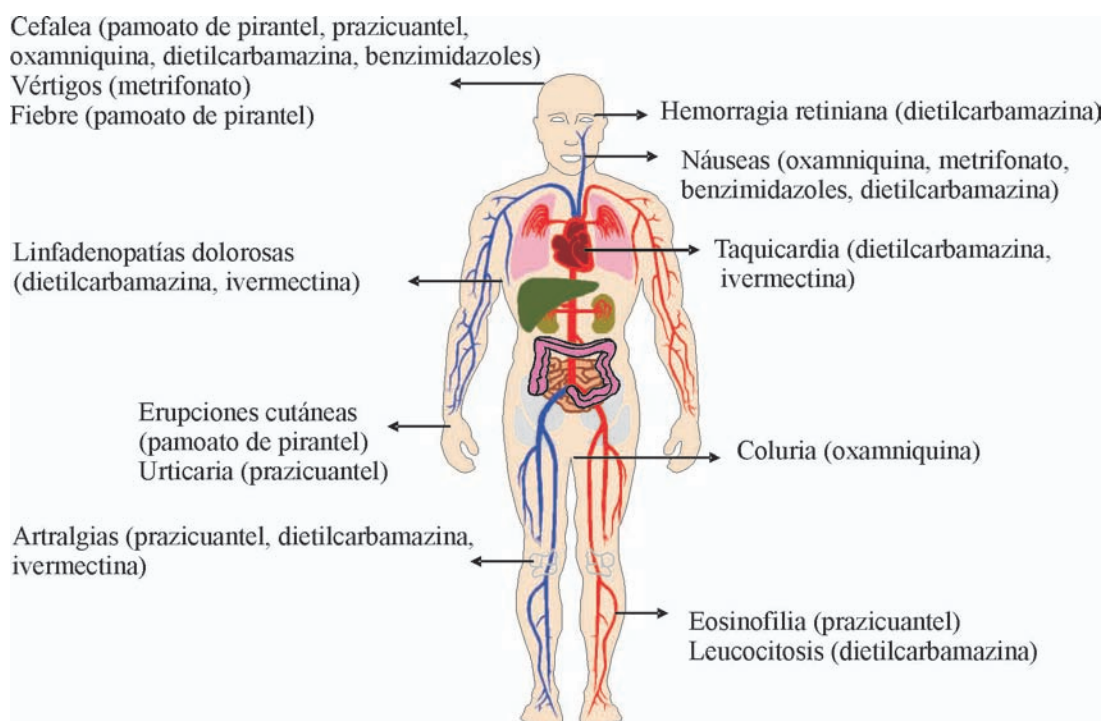


Fig. 10.7. Algunas reacciones adversas de los fármacos antihelmínticos.

Ivermectina

Es muy eficaz para el tratamiento de muchos nemátodos. La vida media terminal es de 27 h en el adulto. El 93 % se une a proteínas plasmáticas. Las concentraciones hísticas 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 y en pequeñas cantidades por la leche materna.

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. No está demostrado su uso en niños menores de 5 años y en gestantes (Fig. 10.7).

Dietilcarbamazina

Actúa fundamentalmente contra microfilarias de especies sensibles de filarias. Se absorbe rápidamente en vías gastrointestinales, 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.

Fármaco bien tolerado. Cuando se rebasan la dosis diaria de 8 a 10 mg/kg de peso, se presenta anorexia, náuseas, cefaleas y a altas dosis, vómitos. Casi todos los pacientes muestran leucocitosis, algunos proteinuria reversible y eosinofilia. Puede ocurrir hemorragia retiniana y encefalitis graves en sujetos con gran número de parásitos, fundamentalmente de la especie *L. loa*.

En individuos con oncocercosis, hay casi siempre una reacción característica llamada 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 (Fig. 10.7).

Metrifonato

Es eficaz solo en infecciones causadas por *Schistosoma haematobium*. El metrifonato es metabolizado formando diclorvos (dimetilfosfato de 2,2-diclorovinil, DDVP) y una vez formado, es metabolizado rápidamente en el plasma y por las arilesterasas de los *Esquistosomas*. El tiempo de vida media es de unas 1,5 h.

El metrifonato es tolerado adecuadamente. Se pueden presentar ocasionalmente efectos adversos relacionados con la dosis como vértigos, lasitud, náuseas, y cólicos.

Es un inhibidor órganofosforado de las colinesterasas, utilizado inicialmente como insecticida. El diclorvos quizás sea el que inhibe la acetilco-linesterasa; por lo tanto, se recomienda no tratar a los sujetos expuestos recientemente a insecticidas porque aumenta el efecto contra las colinesterasas, ni pacientes que reciban bloqueadores neuromusculares despolarizantes (Fig. 10.7).

Niclosamida

Tiene notable actividad contra casi todos los céstodos que infectan al hombre y el nemátodo *Oxyuris vermicularis* o *Enterobius vermicularis*. Es poco el fármaco que se absorbe por el tracto gastrointestinal. Su acción es local. Se elimina con las heces.

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 oral para eliminar del intestino los segmentos muertos de los vermis (Fig. 10.7).

Oxamniquina

Es muy sensible al fármaco *Schistosoma mansoni*. Se absorbe fácilmente por vía oral, y es retardada por la presencia de alimentos. La biodisponibilidad es de 50 a 70 % en comparación con la obtenida por vía intramuscular. El 70 % de la dosis administrada se excreta en la orina como metabolito farmacológicamente inactivo.

La oxamniquina produce cefaleas, mareos, somnolencia, náuseas y diarreas. La eosinofilia leve quizás se presente por la respuesta del hospedero a los vermis moribundos. La orina puede tomar un color

naranja o rojo. Son infrecuentes las perturbaciones neuropsiquiátricas y las convulsiones (Fig. 10.7).

Piperazina

Es eficaz contra *Ascaris lumbricoide* y *Enterobius vermicularis*. La piperazina se absorbe rápidamente después de ingerida. Se elimina principalmente por la orina, el 20 % se excreta sin modificar.

La piperazina posee 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 (Fig. 10.7).

Praziquantel

Es extremadamente útil en el tratamiento de muchos céstodos y tremátodos. Se absorbe fácilmente. Sufrir extenso metabolismo “de primer paso”. Se une el 80 % a las proteínas plasmáticas, su vida media en el plasma es de 0,8 a 2,0 h. Se elimina por la orina el 70 % en forma de metabolitos y en menor medida, por la biliar y leche materna.

Puede causar efectos directos y relacionados con la dosis como molestias abdominales, cefalalgias, mareos y somnolencia. Ocasionalmente 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 líquido cefalorraquídeo. Son reacciones inflamatorias que aparecen tardíamente, duran 2 ó 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. Se recomienda no realizar actividades que necesitan un estado de alerta psíquico (Fig. 10.7).

Pamoato de pirantel

Antihelmíntico de amplio espectro. El pamoato de oxantel químicamente es análogo al pirantel, pero su efecto terapéutico se diferencia de este porque no es

efectivo contra *Áscaris*. Se absorbe en poca cantidad por el tracto gastrointestinal. Menos del 15 % se excreta por la orina en forma del compuesto original y de sus metabolitos.

Surgen efectos tóxicos sólo con dosis orales muy grandes. Ocasionalmente se observan reacciones adversas leves y transitorias como molestias gastrointestinales, cefalea, mareos, erupciones y fiebres. En animales, por vía parenteral, produce bloqueo neuromuscular completo. No hay estudios que avalen su empleo en embarazadas, ni en niños menores de 2 años (Fig. 10.7).

Interacciones. El praziquantel disminuye su biodisponibilidad por acción de inductores de los citocromos hepáticos P₄₅₀, 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 praziquantel mediante mecanismos todavía desconocidos y éste, a su vez, puede ampliar la biodisponibilidad del albendazol.

La administración conjunta de pirenzepina con fenotiazinas puede exacerbar los efectos extrapiramidales de éstas. 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 disulfiram al consumir alcohol cuando se indica el tiabendazol por inhibición de la aldehidodeshidrogenasa.

La ivermectina se recomienda administrar con precaución junto con otros compuestos que deprimen la actividad del SNC.

PAE (antihelmínticos)

Valoración

- Interrogar sobre el antecedente de historia de alergia a algún fármaco antihelmíntico.
- Valorar si existe daño de la función hepática que pueda interferir con el metabolismo y la excreción del fármaco, u otras alteraciones como las enfermedades del SNC, la candidiasis, que pueden empeorar como resultado del efecto de los medicamentos.
- Indagar si la paciente está embarazada, lo cual puede ser una contraindicación para el medicamento, y si está lactando, porque estos fármacos pueden secretarse por la leche materna y ser tóxicas para el lactante.

Intervención

- Administrar el ciclo completo del tratamiento para obtener un efecto beneficioso total.

- Usar las combinaciones terapéuticas como se indican.
- Monitorear la función hepática previamente y periódicamente durante el tratamiento, y detenerlo si aparecen signos de falla en dicha función.
- Proporcionar confort y medidas seguras si ocurren efectos en el SNC.
- Proporcionar higiene oral, y facilitar el acceso a los baños y la periódica desinfección de los mismos.
- Ofrecer tratamiento indicado por el médico para las superinfecciones con el fin de prevenir infecciones severas.
- Monitorear el estado nutricional y la dieta, según las necesidades del paciente.
- Administrar el medicamento con alimentos para disminuir los efectos gastrointestinales, excepto si se administra oxamniquina, ya que los alimentos retardan su absorción, en el caso del albendazol aumenta la absorción con alimentos ricos en grasas.
- Instruir al paciente sobre el adecuado régimen de dosificación y sus complicaciones.
- Controlar el pH urinario si se le administra dietilcarbamazina al paciente.
- Administrar un purgante 2 a 4 h después de la dosis oral de niclosamida para eliminar del intestino los segmentos muertos de los vermes.

Educación paciente-familia

- Orientar que debe tener precaución con los cambios de posición y para manejar vehículos, por los posibles efectos que pueden ocurrir en el SNC.
- Alertar que debe reportar a su médico si aparecen efectos gastrointestinales que interfieran con la nutrición, así como fiebre, escalofríos que puedan indicar la presencia de superinfecciones o resistencia al tratamiento.
- Educar al paciente sobre los efectos adversos de los medicamentos.
- Indicar que si se presentan náuseas, vómitos y pérdida de peso, deberá tomar el medicamento con alimentos.
- Orientar que se debe evitar tomar productos que contengan alcohol durante el tratamiento, por los efectos adversos que pueden aparecer (náuseas, vómitos, cefalea, epigastralgia).
- Alertar sobre la importancia de tomar el ciclo completo del tratamiento y de no usar estos fármacos para automedicarse en otras infecciones o dárselas a otra persona, así como mantenerlas alejadas del alcance de los niños.
- Alertar al paciente que no debe realizar actividades que requieran un estado de alerta psíquica, si va a recibir tratamiento con tiabendazol o praziquantel.

Evaluación

- Monitorear la respuesta del paciente al medicamento.
- Monitorear los efectos adversos (orientación, estado nutricional, color de la piel y lesiones), la función hepática y superinfecciones.
- Evaluar la efectividad de la educación al paciente, saber si puede nombrar el fármaco, dosis, posibles efectos adversos y medidas específicas que ayuden a evitarlos.
- Examinar el SNC para chequear los reflejos.
- Evaluar la función hepática y monitorear la toxicidad.
- Examinar la piel y mucosas (lesiones, color, temperatura y textura). Monitorear los efectos adversos y superinfecciones.
- Tener presente la reacción de *Mazzotti* cuando se administra dietilcarbamazina o ivermectina.

Fármacos antiprotozoarios

Los protozoos son organismos microscópicos, unicelulares. La mayoría son móviles en una etapa de su desarrollo, lo que se conoce con el nombre de trofozoíto. Algunos de estos tienen la capacidad de transformarse en una forma de resistencia, conocida como quiste. Entre los protozoos aparecen: *Giardia lamblia*, *Leishmania sp*, *Plasmodium sp*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptosporidium sp*, *Entamoeba histolitica*, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosomas cruzi*, *Trichomonas vaginalis*, *Tripanosoma brucei gambiense* y *Tripanosoma brucei Rhodesiense*.

Furoato de diloxanida

El furoato de diloxanida tiene actividad amebicida directa. Considerado un amebicida luminal, es activo sólo contra las formas intestinales del parásito. Los amebicidas luminas se pueden utilizar con buenos resultados, por sí solos, para tratar las formas asintomáticas o intestinales leves de la amebiasis o junto con un amebicida mixto para erradicar la infección.

La diloxanida es hidrolizada en gran medida en la luz o la mucosa del intestino hasta dar diloxanida y ácido furoico, y sólo la primera aparece en circulación general. Se excreta fundamentalmente por la orina, en menor medida por las heces. Es tolerado adecuadamente. Sus efectos colaterales son leves, el más común es la flatulencia y a veces vómito, prurito y urticaria (Fig. 10.8).

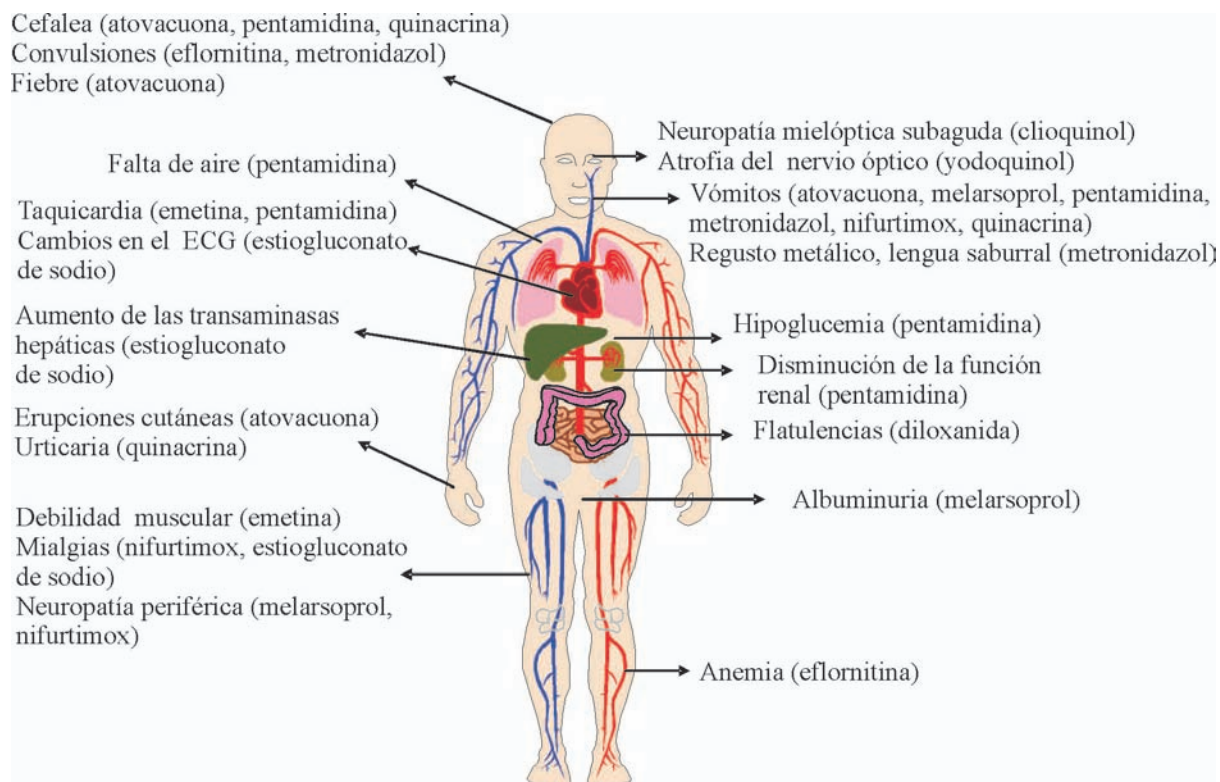


Fig. 10.8. Algunas reacciones adversas de los fármacos antiprotozoarios.

8-hidroxiquinolinas

Son amebicidas lumbinales. Los miembros más conocidos son el yodoquinol (diyodohidroxiquina) y clioquinol (yodoclororhidroxiquina). Éstos han sido utilizados 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 mieloótica 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 (Fig. 10.8).

Cloroquina

La utilidad terapéutica de la cloroquina, además de antipalúdico, es en la amebiasis extraintestinal, por su

acción tóxica directa contra trofozoítos de *Entamoeba histolytica*, junto con el hecho de que se concentra fuertemente en hígado. Así se considera que la cloroquina es un amebicida sistémico eficaz contra las formas invasoras de *E. histolytica*, usada para tratar abscesos hepáticos cuando otros fármacos son ineficaces o causan efectos adversos inaceptables. 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 adversos en su administración entre los que sobresalen las náuseas, vómitos, cefaleas, trastornos visuales y prurito (Fig. 10.8).

Emetina y dihidroemetina

Amebicida sistémico de acción directa, usado para tratar disentería amebiana grave o abscesos hepáticos. 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 ocasionalmente insuficiencia cardíaca. La acción sobre los nervios periféricos puede producir dolores y debilidad muscular, por lo que no se recomienda administrar el fármaco en ancianos, durante el embarazo y en personas con afecciones cardiovasculares o neuromusculares. Es recomendable practicar electrocardiogramas antes, durante y después del tratamiento, y no dar ciclos mayores de 10 días de duración (Fig. 10.8).

Metronidazol

El metronidazol pertenece al grupo de fármacos 5-nitroimidazólicos. Otros medicamentos de este grupo son tinidazol, ornidazol, nimorazol y secnidazol. Estos últimos que son absorbibles por vía oral, 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 reacciones adversas.

El metronidazol es amebicida mixto, activo contra las formas intestinales y sistémicas de la amebiasis con notable actividad contra *E. histolytica*. Tiene acción tricomonocida directa (*Trichomonas vaginalis*), afecta de manera directa a trofozoítos de *Giardia lamblia*. Posee actividad contra bacterias anaerobias obligadas como especies de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Helicobacter*. Puede facilitar la extracción de gusanos de Guinea adultos en la dracunculosis, a pesar de que no tiene efecto directo en dicho parásito.

Una vez ingerido el metronidazol se absorbe de manera completa y rápida. La vida media en el 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 líquido cefalorraquídeo se alcanzan también cifras terapéuticas.

Se elimina por vía renal 60-80 %, de esta cantidad el 20 % se excreta inalterado, en algunos pacientes puede tener la orina color pardo rojizo por la presencia de pigmentos no identificados derivados del compuesto. También se excreta por la leche materna. El hígado es el órgano principal donde se metaboliza, sus dos metabolitos principales poseen actividad contra trichomonas.

Los efectos adversos más comunes son cefaleas, náuseas, xerostomía y un 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, incoordinación y ataxia como efectos neurotóxicos. 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. Ha de utilizarse con cautela en personas con enfermedad activa del SNC. No se recomienda su consumo en el primer trimestre del embarazo y durante la lactancia (Fig. 10.8).

Quinacrina

Se ha aprobado en el tratamiento de la giardiasis (*Giardia lamblia*), se logran cifras de curación de 90 % como mínimo. Se absorbe bien y rápido por el tracto gastrointestinal. 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 (Fig. 10.8).

Atovacuona

Posee actividad potente contra *plasmodium*, *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*. La atovacuona se ha combinado con proguanil para el tratamiento de la malaria, incluido el *P. falciparum* multifármaco resistente. La absorción oral es lenta e irregular, aumenta en presencia de alimentos grasos y presenta “limitación de la absorción según la dosis” si ésta excede de 750 mg. Tiene vida media larga de 2 a 3 días. El 94 % del fármaco se excreta sin cambios en las heces, el resto por la orina. Más del 99 % está ligado a proteínas plasmáticas, su concentración en

líquido cefalorraquídeo es menor de 1 % de la que hay en el plasma.

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. Ocasionalmente, 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 (Fig. 10.8).

Eflornitina

Posee múltiples acciones citostáticas en los tripanosomas, no se han establecido las razones de la mayor eficacia que posee contra *Tripanosoma brucei gambiense* que contra *Tripanosoma brucei rhodesiense*. Se administra por vía intravenosa u oral; su biodisponibilidad después de ingerida es de 54 % en promedio. No se liga a proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente y penetra en el líquido cefalorraquídeo. Más del 80 % de eflornitina es eliminado por los riñones más bien en su forma original.

Las complicaciones más frecuentes en individuos que reciben el producto por vía intravenosa son: anemia (48 %), diarreas relacionadas con la dosis (39 %) y leucopenia (27 %). En el 7 % de los pacientes tratados aparecen convulsiones en fase temprana pero no resurgen a pesar de continuar la terapéutica. En menos del 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 (Fig. 10.8).

Melarsoprol

El melarsoprol es la forma arsenóxida de un arsenical orgánico que explica su efecto letal rápido en tripanosomas africanos (*Tripanosoma brucei gambiense*, *Tripanosoma brucei rhodesiense*) y su toxicidad. Siempre se administra por vía intravenosa, penetra en el líquido cefalorraquídeo, es excretado con rapidez y en las heces aparece 70 a 80 % del arsénico.

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 líquido cefalorraquídeo contiene tripanosomas. Las manifestaciones incluyen convulsiones concomitantes a edema cerebral agudo, coma de evolución rápida y perturbaciones psíquicas agudas no letales, sin signos neurológicos.

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 una hora después de la inyección.

Hay que administrarlo únicamente a pacientes bajo supervisión hospitalaria. Empezar la terapéutica durante un episodio febril ha ocasionado una mayor incidencia de encefalopatía reactiva. El fármaco está contraindicado durante períodos de influenza. Se han señalado reacciones hemolíticas graves en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Fig. 10.8).

Pentamidina

Se absorbe bastante bien en los sitios parenterales de administración. Su excreción por los riñones explica solamente el 2 %. La vida media terminal es de unos 12 días y en casi todos los pacientes se detectó 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 (*Tripanosoma brucei gambiense*, *Tripanosoma brucei rhodesiense*) y en la neumocistosis (*Pneumocystis carinii*). No atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE).

Después de la inyección intravenosa puede 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 intravenosa 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 intramuscular, 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, hiperglicemia y diabetes insulino dependiente. La hipoglicemia 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 β pancreáticas, puede aparecer luego de suspender el tratamiento. En el 24 % de los sujetos que reciben el compuesto, se advierte disminución de la función renal, pero suele ser reversible.

Otros efectos adversos incluyen erupciones cutáneas, tromboflebitis, trombocitopenia, anemia, neutropenia, aumento de las enzimas hepáticas y nefrotoxicidad.

La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en presencia de anemia, antecedentes de trastornos hemorrágicos, enfermedad cardíaca, diabetes mellitus, hipoglicemia, disfunción hepática, hipotensión y disfunción renal (Fig. 10.8).

Nifurtimox

Es tripanosida contra las formas tripamastigote y amastigote de *Trypanosoma cruzi* (tripanosoma americano). Por vía oral se absorbe adecuadamente y por la orina se excreta menos de 0,5 % de la dosis. La vida media es de unas 3 h, quizás por un efecto de “primer paso”.

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 sistema nervioso central. Se han señalado casos de leucopenia y disminución en el número de espermatozoides. El compuesto puede suprimir las reacciones inmunitarias mediadas por células.

Ante la gravedad de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) y el hecho de no contar con fármacos mejores, son pocas las contraindicaciones absolutas para utilizar nifurtimox. Aunque no se han observado efectos embriotóxicos, no se recomienda su administración durante el embarazo (Fig. 10.8).

Suramina

La suramina se aplica por vía intravenosa para evitar la inflamación local y necrosis que acompaña a las inyecciones subcutáneas o intramusculares. Después de administrada, muestra farmacocinética compleja; con vida media de unas 48 h para llegar a otra fase más lenta con vida media terminal de unos 50 días. Se une en más de un 90 % a proteínas plasmáticas. El fármaco no es metabolizado. El 80 % se elimina por vía renal.

Es un gran anión polar, por lo que no penetra fácilmente en las células y las concentraciones histológicas siempre son menores que las del plasma, poca suramina penetra en el líquido cefalorraquídeo. La persistencia de la suramina en la circulación fundamenta por qué dicho fármaco ha sido útil en la profilaxis de la tripanosomiasis.

La reacción inmediata más importante, de baja frecuencia, incluye náuseas, vómito, 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.

Se recomienda vigilancia minuciosa, antes de aplicar la suramina, hay que practicar un examen físico y ocular completo, realizar análisis de orina y hematológico. La albuminuria moderada es común, si es persistente y notable modificar el plan terapéutico. Si surgen cilindros en la orina se interrumpe el tratamiento. La aparición de hiperestesia palmar-plantar, puede presagiar neuritis periférica. Algunos efectos secundarios ocurren varias semanas después de concluir el tratamiento. Está contraindicada en pacientes con enfermedades hepáticas y renales, ancianos, niños y embarazadas (Fig. 10.8).

Estibogluconato de sodio

Al parecer este fármaco interfiere en la bioenergética de los amastigotes de leishmania. Se elimina en dos fases; la primera posee una vida media breve de dos horas aproximadamente, y la segunda es mucho más duradera, vida media terminal de 33 a 76 h. La fase de eliminación terminal puede explicar la acumulación y liberación lenta del fármaco durante la administración de múltiples dosis.

Se tolera de manera adecuada. Se refieren dolor en el sitio de inyección de aplicación intramuscular, 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 electrocardiograma 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 (Fig. 10.8).

Antibióticos contra protozoarios

Paromomicina. El único antibiótico que realmente es amebicida es un aminoglucósido, la paromomicina, con excelente actividad in vitro e in vivo contra *Entamoeba histolytica*, así como contra microorganismos comensales y patógenos del tubo digestivo. Es el amebicida de elección en la amibiasis intestinal de las embarazadas.

Interacciones. Consumir alcohol durante la administración de tinidazol aumenta el riesgo de reacción tipo disulfiram porque se inhibe la aldehidodeshidrogenasa.

El metronidazol tiene interacciones con varios compuestos: al consumir alcohol se presenta la reacción tipo disulfiram, con la administración conjunta de anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia, administrar con precaución la azatioprina por el riesgo de neutropenia reversible; los barbitúricos inducen el metabolismo del metronidazol, reduciendo su acción; administrar con precaución los bloqueantes neuromusculares por la prolongación del bloqueo

neuromuscular; la cimetidina reduce el metabolismo del metronidazol aumentando las posibilidades de intoxicación; la ceftacídima, clindamicina y espiromicina tienen efecto sinérgico con el metronidazol para *Bacteroides* y *Clostridium*; evitar la administración conjunta con disulfiram por el riesgo de psicosis aguda y confusión; aumenta el riesgo de neutropenia al administrar fluorouracilo por efecto aditivo.

La atovacuna 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 atovacuna.

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 que requiere pruebas de función renal, reducciones de la dosificación o ajustes de los intervalos de ésta.

PAE

Valoración

- Interrogar sobre el antecedente de historia de alergia a algún fármaco antiprotozoario.
- Valorar si existe daño de la función hepática que pueda interferir con el metabolismo y la excreción del medicamento.
- Indagar si la paciente está embarazada, lo cual puede ser una contraindicación para el medicamento, o si está lactando, porque estos fármacos pueden secretarse por la leche materna y ser tóxicas para el lactante.
- Valorar si existen otras enfermedades del SNC, candidiasis, que pueden exacerbar por los fármacos, y la candidiasis se puede empeorar como resultado del efecto de estos medicamentos.
- Indagar sobre los resultados del electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con estibogluconato de sodio, sobre todo en ancianos y para administrar emetina o dihidroemetina.

Intervención

- Administrar el ciclo completo del tratamiento para obtener un efecto beneficioso total.
- Usar las combinaciones terapéuticas como se indican.

- Monitorear la función hepática previamente y periódicamente durante el tratamiento, y detenerlo si aparecen signos de falla en dicha función.
- Administrar adecuadamente las dosis terapéuticas del yodoquinol, cuando sea absolutamente necesario, para evitar efectos adversos importantes.
- Administrar lentamente la pentamidina por vía parenteral para evitar efectos adversos graves, y controlar sistemáticamente los niveles de glicemia y la función renal.
- Vigilar minuciosamente la orina cuando se administra suramina, si se encuentra proteinuria o cilindros suspender el tratamiento.
- Administrar la atovacuona con alimentos grasos, para aumentar su absorción.
- Proporcionar confort y medidas seguras si ocurren efectos en el SNC.
- Proporcionar higiene oral y facilitar el acceso a los baños.
- Ofrecer tratamiento indicado por el médico para las superinfecciones con el fin de prevenir infecciones severas.
- Monitorear el estado nutricional y la dieta, según las necesidades del paciente.
- Administrar el medicamento con alimentos puede disminuir los efectos gastrointestinales.

Educación paciente-familia

- Educar al paciente sobre los efectos adversos del medicamento.
- Orientar que debe tomar los fármacos con alimentos si se presentan náuseas, vómitos y pérdida de peso.
- Alertar que se debe evitar tomar productos que contengan alcohol durante el tratamiento para evitar la intolerancia al alcohol (náuseas, vómitos, cefalea, epigastralgia).
- Alertar sobre los efectos adversos que pueden aparecer en el tratamiento prolongado con nifurtimox (neuropatía periférica y síntomas gastrointestinales).
- Educar sobre la importancia de tomar completo el tratamiento y de no usar estos fármacos para automedicarse en otras infecciones o dárselas a otra persona, así como mantenerlos alejados del alcance de los niños.

- Instruir al paciente sobre el adecuado régimen de dosificación y sus complicaciones.
- Orientar que debe tener precaución con los cambios de posición y para manejar vehículos por los posibles efectos que pueden ocurrir en el SNC.
- Orientar que debe reportar al médico problemas gastrointestinales e interferencias con la nutrición, así como fiebre, escalofríos, que puedan indicar la presencia de superinfecciones.

Evaluación

- Monitorear la respuesta del paciente al medicamento.
- Monitorear los efectos adversos (orientación, estado nutricional, color de la piel y lesiones), la función hepática y superinfecciones.
- Examinar el SNC para chequear los reflejos.
- Evaluar la función hepática y monitorear la toxicidad.
- Examinar la piel y mucosas (lesiones, color, temperatura y textura).
- Monitorear los efectos adversos y superinfecciones.
- Evaluar y controlar el posible daño auditivo si se administra eflornitina por tiempo prolongado.

Bibliografía

- Botero, D., Restrepo, M. (1998): Parasitosis humanas. Corporación para investigaciones biológicas, Medellín, Colombia, 3ra. Ed., pp. 418.
- Braunwald, E., S.L. Hauser, A.S. Fauci, D.L. Longo, J.L. Jameson, *et al*, eds. (2001): Harrison; Principios de Medicina Interna [traducido del inglés], Editorial McGraw-Hill, Madrid (2002), 15 ta. Ed., 2 tomos.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, 553 pp.
- Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds. (2001): Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés]. Editorial McGraw-Hill, México, 10 ma. Ed., (2003), pp. 1073-1157.
- Gutiérrez, Kathleen (1999): Pharmacotherapeutics. Clinical Decision Making in Nursing. W. B. Saunders Company, Pennsylvania, Philadelphia, 1449 pp.
- Llop Hernández, A., M.M. Valdés-Dapena Vivanco y J.L. Zuazo Silva (2001): Microbiología y Parasitología Médica. Editorial Ciencias Médicas, Cuba. Tomo III, 662 pp.

Parte III

Fármacos para el tratamiento del dolor

Capítulo 11

Farmacología del dolor

Dra. Mayra Levy Rodríguez

El dolor constituye un motivo de sufrimiento para miles de personas alrededor del mundo. Las pérdidas económicas, representadas en horas no trabajadas y en enormes gastos de tratamiento, se suman a la importante disminución en la calidad de vida de las personas afectadas. Se debe ver el dolor como un problema multidimensional, psicofísico y socio cultural que afecta al paciente, a su familia y a la sociedad.

Según la definición establecida por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, se trata de una "experiencia desagradable, sensorial y emocional que se asocia a lesión tisular real o potencial".

Su tratamiento debe enfocarse con el conocimiento previo de la etiología del dolor, su fisiopatología, tratando de determinar si su solución es médica o quirúrgica y si se trata de un dolor agudo o crónico, ya que esto permitirá imponer un tratamiento personalizado.

El dolor puede ser clasificado de diferentes formas, de acuerdo a los parámetros considerados, entre ellos duración, origen o severidad (tabla 11.1).

Tabla 11.1. Clasificación del dolor.

Duración	Origen	Severidad
Agudo	Nociceptivo	Leve
Crónico	Neuropático	Moderado
Psicológico	Severo	

El dolor es una experiencia única que cada persona percibe de manera diferente. La determinación de la etiología del dolor es esencial para su tratamiento.

Este capítulo tratará solamente los medicamentos existentes para su tratamiento farmacológico. Entre ellos, se cuenta con:

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

- Salicilatos: ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio.
- Paraaminofenoles: paracetamol o acetaminofen.
- Pirazolonas: metamizol o dipirona, fenilbutazona.
- Ácidos propiónicos: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno.
- Ácidos acéticos: indometacina, ketorolaco, diclofenaco, etodolaco.
- Ácidos antranílicos: ácido mefenámico.
- Oxicams: piroxicam, tenoxicam, meloxicam.
- Otros: nimesulida, nabumetona, rofecoxib, celecoxib.

Opioides:

- Débiles: codeína, dextropropoxifeno, tramadol.
- Potentes: morfina, fentanilo, metadona.

Coadyuvantes: entre ellos se pueden citar la amitriptilina, gabapentina, pamindronato, baclofen, metilfenidato, dexametasona, benzodiazepinas, carbamazepina, fenitoína.

Escala analgésica de la OMS. Esta escala clasifica los analgésicos por su capacidad de controlar el dolor, la ausencia de alivio es lo que determina el cambio de escalón y/o la asociación de varios analgésicos hasta conseguir el alivio del dolor. Se pueden utilizar otras terapias farmacológicas o no.

Se utilizan los mismos analgésicos para el dolor agudo o crónico, exceptuando a la meperidina que solo se usa en el agudo. Los analgésicos van desde los más simples, comenzando por los antiinflamatorios no esteroideos y terminando en los opioides fuertes (Fig. 11.1).

		Opioides potentes (morfina) +/- adyuvantes
	Opioides débiles (codeína, dihidrocodeína) +/- adyuvantes	
Analgésicos periféricos (paracetamol, AAS, AINES) +/- adyuvantes		

Fig. 11.1. Escalera analgésica.

En todos los escalones se deben considerar otras modalidades de tratamiento, como fisioterapia, psicoterapia, cirugía, quimioterapia, radioterapia o terapia hormonal.

Primer escalón analgésico: aquí se encuentran la aspirina, paracetamol, metamizol u otro tipo de AINES. Se pueden usar adyuvantes para aumentar la eficacia analgésica o para tratar síntomas asociados que exacerban el dolor y proporcionar así una actividad analgésica adicional en los diferentes tipos de dolor.

Segundo escalón analgésico: se pasa a éste cuando el dolor persiste o aumenta; se debe agregar al AINE un opioide como la codeína, dihidrocodeína, o el tramadol. Al igual que ocurre con los analgésicos del primer escalón, estos tienen "techo analgésico", es decir que un incremento en la dosis no conlleva a un incremento de su efecto analgésico. Son útiles en el tratamiento del dolor agudo o crónico moderado, oncológico y no oncológico.

Tercer escalón analgésico: contiene a los opioides más potentes como la morfina sola o acompañada de adyuvantes.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como se vio en la clasificación, comprenden un gran número de fármacos, con diferentes características químicas, pero que comparten, en su gran mayoría, importantes acciones farmacológicas. En efecto, son considerados como analgésicos (alivian o eliminan el dolor), antiinflamatorios (eliminan o modifican los procesos inflamatorios), antipiréticos (eliminan la fiebre) y antiagregantes plaquetarios.

Hay que señalar que el paracetamol y la dipirona se destacan por tener solamente acciones analgésicas y antipiréticas.

Los AINEs resultan un grupo farmacológico de gran importancia por encontrarse entre los de mayor consumo mundial.

Mecanismo de acción general de los AINEs. Inhiben la ciclooxigenasa, enzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas. Hoy se conoce que existen 2 isoenzimas de la ciclooxigenasa: la COX-1 (constitutiva) responsable de la síntesis de prostaglandinas con funciones como la citoprotección gástrica, la homeostasia en la médula renal y la agregación plaquetaria y la COX-2 (inducida), que está presente en los tejidos cuando se desencadena un proceso inflamatorio (Fig. 11.2).

Esta es la explicación de por qué los efectos antiinflamatorios se deben a la inhibición de la COX-2 y algunos efectos indeseables, como los gastrointestinales y los renales, a la inhibición de la COX-1.

Por eso se considera como un antiinflamatorio ideal el que inhibe, de forma selectiva, la COX-2, permitiendo que las acciones que media la COX-1 no sean inhibidas. Los AINEs también pueden inhibir la vía de la lipooxigenasa y por tanto la formación del leucotrieno LTB₄, que juega un papel importante en los mecanismos de aparición del dolor y la inflamación, también se plantea que la inhibición de las prostaglandinas puede dar lugar a una mayor formación de leucotrienos, lo que favorece la aparición de lesiones ulcerosas.

Selección del AINE. Aunque las diferencias en entre un AINE y otro son pequeñas, la respuesta individual a ellos es muy variable. Existen varios factores a considerar en la selección del fármaco más adecuado.

El hecho de que falle el tratamiento con uno, no excluye la respuesta a otro de la misma o de diferente clase química y, en ocasiones, hay que probar con varios para encontrar el ideal para el paciente en particular.

Son preferibles AINEs con régimen de administración de 1 o 2 veces al día para lograr el mejor cumplimiento de la terapia, aunque, por su larga vida media, pueden tener mayor riesgo de toxicidad en pacientes mayores.

Las enfermedades concomitantes influyen en la elección del AINE.

Farmacocinética. Tabla 11.2.

Reacciones adversas. A nivel gastrointestinal, son las reacciones de aparición más frecuente, entre ellas podemos citar las náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, pirosis, disfagia, diarrea o estreñimiento. Estos síntomas pueden ser disminuidos o evitados con la administración de alimentos o antiácidos. En algunos casos está indicada la profilaxis farmacológica con misoprostol (análogo de la prostaglandina E_1), ranitidina,

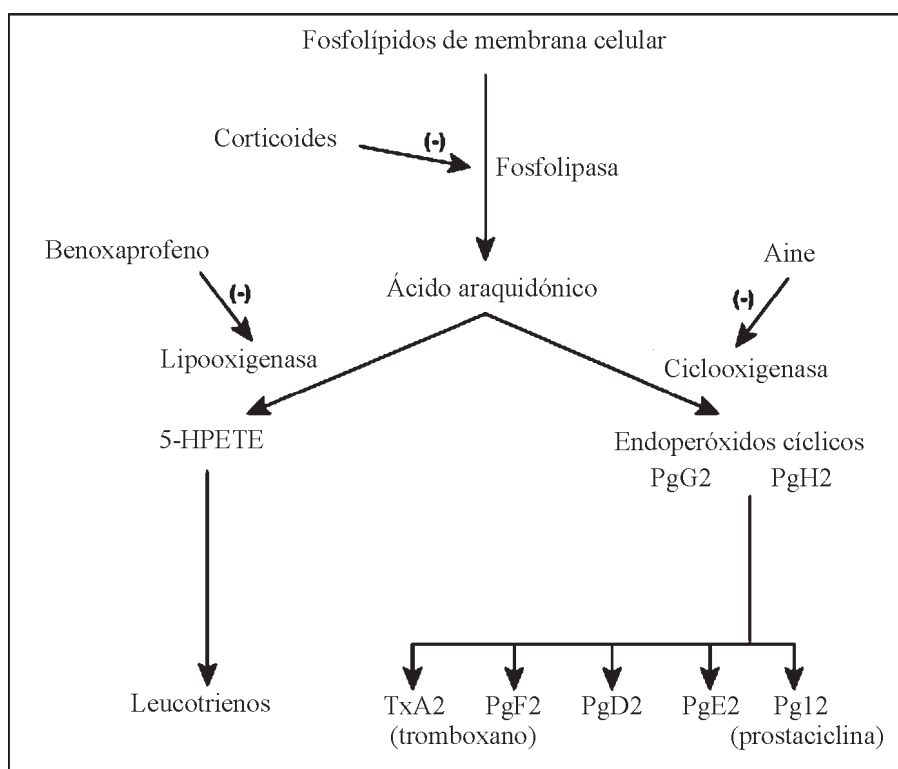


Fig. 11.2. Mecanismo de acción de los AINEs.

Tabla 11.2. Farmacocinética de los AINEs.

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	T _{1/2} (H)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria sin metabolizar (%)	Niveles séricos terapéuticos (m/mL)
Paracetamol	>95	1,5-3	20	3	10-20
Fenilbutazona	>95	49-142	96	1	50-150
Naproxeno	99	11-20	99	<1	>50
Ibuprofeno					
Indometacina	98	1-16	90-99	15	0,3-3
Ketorolaco	80	4,6-6,2	>99	60	0,3-5
Etodolaco	>73	6-7,4	99	<40	
Diclofenaco	54	1-2	96	<1	
Piroxicam	100	30-60	99	<5	5-6
Ác. mefenámico	>90	3-4	99	<6	
Nabumetona	>80	24	>99	<1	17-42
Ác. salicílico	>80	0,25-0,3	Variable	1,4	150-300

famotidina u omeprazol. Manifestaciones más graves como la úlcera gástrica, aunque pueden también ser duodenales, la hemorragia digestiva alta y las perforaciones, pueden aparecer, sobre todo en ancianos y pacientes con enfermedad de base. Se han descrito además estomatitis, esofagitis, perforación de divertículos, colitis y pancreatitis. A nivel hepático se ha descrito citólisis y/o colestasis en las primeras semanas de su administración, existiendo casos de fallo hepático fulminante. Para ello se han considerado como factores predisponentes la administración de altas dosis, la administración conjunta de varios AINES, el uso prolongado, la avanzada edad y la presencia de daño renal.

A nivel renal los AINES reducen el filtrado glomerular, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardiaca, arteriosclerosis, cirrosis hepática o hipovolemia de cualquier origen. Otras situaciones predisponentes son la edad avanzada, el uso concomitante de diuréticos o IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) y la existencia de insuficiencia renal previa. Suele ser reversible con la suspensión de la medicación. La nefritis intersticial aguda como reacción idiosincrásica.

Los AINES son capaces de prolongar el tiempo de sangrado, se debe suspender la administración de aspirina una semana antes de cualquier proceder quirúrgico, y entre 24 a 48 h antes si se trata de otros AINES. La anemia aplásica, agranulocitosis y trombopenia son excepcionales, excepto con pirazolonas.

Las reacciones de hipersensibilidad no resultan raras, se han descrito cuadros de urticaria, angioedema, asma y erupciones cutáneas, fundamentalmente urticaria, exantemas, fotosensibilidad y prurito. Resulta excepcional la aparición de necrólisis epidérmica, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. En los pacientes asmáticos cualquier AINE puede producir una crisis de broncoespasmo. Es importante destacar que existe hipersensibilidad cruzada entre distintos AINES.

A nivel del sistema nervioso pueden producir mareo, vértigo, ansiedad, cefalea, desorientación, depresión, somnolencia y confusión mental, sobre todo la indometacina y en pacientes ancianos. De aparecer tinnitus, más frecuente con los salicilatos, se debe sospechar que el paciente está intoxicado, por su parte el ibuprofeno, sulindaco, tolmetina y naproxeno, pueden causar meningitis aséptica aguda.

Cuando los AINES son administrados por vía rectal, los supositorios pueden producir dolor, tenesmo o hemorragia rectal leve. La administración intramuscular puede originar induraciones y necrosis.

Precauciones y contraindicaciones. Es una contraindicación absoluta tener antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave con algún AINE.

Interfieren con el parto, si se administran en los períodos finales del embarazo. Su uso prolongado puede provocar el cierre prematuro del conducto arterioso y el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Por su paso a la leche materna, existe riesgo de aparición de erupción cutánea e hipotrombinemia en los lactantes.

Vías de administración y dosis. La vía de administración más utilizada es la oral, ya que la mayoría de los compuestos se absorben bien y rápido. La mayoría de ellos pueden ser administrados por vía rectal, aunque su absorción es variable. Algunos compuestos están formulados para administración tópica, intramuscular e intravenosa (tabla 11.3).

Interacciones. Las interacciones medicamentosas de los AINES se pueden encontrar en la tabla 11.4.

Tabla 11.3. Vías de administración y dosis de los AINES.

Fármacos	Vía	Dosis (mg)	Intervalo dosis (h)
Ác. acetilsalicílico	v.o.	500-1000	4-6
Ác. propiónico	v.o.	200-800	8-12
Diclofenaco	v.o.	50	8
	v.r.	100	18
	i.m., i.v.	75	6-8
	Tópica	2000-4000	6
Fenilbutazona	v.o.	100-200	8-12
	v.r.	250	8-12
Ibuprofeno	v.o.	200-400	6-8
Indometacina	v.o.	20-50	6-12
	v.r.	100	12
Ketoprofeno	v.o.	25-50	6-8
	v.r.	100	12
	i.m.	50-100	4
Ketorolaco	v.o.	10-15	6
	i.m., i.v.	10-50	4-6
Ác. mefenámico	v.o.	500	8
Metamizol	v.o.	500-1000	6-8
	i.v.	1000	12
Nabumetona	v.o.	500-1000	12-24
Naproxeno	v.o.	250	12
	v.r.	500	12
Paracetamol	v.o.	500-1000	4-6
Piroxicam	v.o.	10-20	12-24
	v.r.	20	24
Sulindaco	v.o.	200	12
Tenoxicam	v.o.	20	24
Tolmetina	v.o.	200	6-12

Tabla 11.4. Interacciones de los AINEs.

	Tipo de interacción	Descripción
Antiácidos	Farmacocinética	Efectos variables sobre la biodisponibilidad
Antihipertensivos	Farmacodinámica	Disminución del efecto antihipertensivo
Anticoagulantes cumarínicos	Mixta	Aumento tiempo de protrombina
Antidiabéticos orales	Farmacocinética	Mayor hipoglucemia
Corticoides	Mixta	Aumento del riesgo de úlcera péptica
Quinolonas	Mixta	Aumento de la excitabilidad neuronal
Metotrexato	Farmacocinética	Disminución del aclaramiento renal
Litio	Farmacocinética	Deterioro de la excreción renal

Proceso de atención en enfermería (PAE)*Valoración*

- Identificar o valorar la intensidad, duración y origen del dolor, de forma tal que más tarde se puedan conocer y evaluar los resultados del tratamiento.
- Reflejar en la historia clínica del paciente cuidadosamente los antecedentes de procesos alérgicos, así como enfermedades concomitantes que puedan influir en su acción.

Intervención

- Planificar qué se necesita para administrar el o los medicamentos indicados para la vía escogida con el fin de lograr una óptima administración.
- Ejecutar la indicación médica.

Educación paciente-familia

- Orientar al paciente y su familia sobre los resultados que deben esperar del tratamiento impuesto.
- Alertar respecto a la posibilidad de aparición de efectos indeseables, que en este grupo de medicamentos acompañan con mucha frecuencia los efectos terapéuticos, y la importancia de avisar al médico ante la aparición de los mismos.

Evaluación

- Evaluar el efecto terapéutico e informar al médico si la respuesta no es la deseada.
- Evaluar la aparición de efectos indeseables.

Analgésicos opioides o hipnoanalgésicos

El término de opiáceo se utiliza para designar un grupo de compuestos semejantes al opio por sus propiedades.

Los clásicos analgésicos opioides incluyen los derivados del opio, la morfina y la codeína y los hipnoanalgésicos semisintéticos y sintéticos derivados de la morfina. Hoy se reserva el nombre de opiáceo a cualquier sustancia derivada del opio y se reserva el término de opioide a las sustancias naturales o sintéticas no derivados del opio, pero capaces de unirse a sus sitios receptores.

Los efectos del opio ya eran conocidos por los sumerios, siendo la primera referencia encontrada la escrita por Teofrasto sobre el "*Jugo de la amapola*" en el siglo III a.c. Se le dio ese nombre ya que en griego significa jugo, la especie utilizada es la *Papaver Somniferum* originaria del Asia Menor. Los árabes lo trasladaron a China, donde fue utilizado en el tratamiento de la disentería. Más tarde, Paracelso lo popularizó en Europa, bajo el nombre de láudano, que aún persiste para la tintura de opio, mientras que el de paregórico se utiliza para el extracto alcanforado. El último emperador chino de la dinastía Ming prohibió fumar tabaco y en su lugar instauró fumar opio, cuando otros emperadores lo prohibieron se generaron las llamadas "Guerras del opio"

El opio contiene más de 20 alcaloides diferentes, no fue hasta 1806 que se aisló en Alemania la morfina, dándosele ese nombre en honor del dios griego del sueño, Morfeo.

Los alcaloides del opio se dividen químicamente en dos grupos:

- *Derivados fenantrénicos*: morfina, tebaína, codeína.
- *Derivados benzilisoquinolínicos*: papaverina, noscapina y narceína.

También se pueden dividir de acuerdo a su origen en:

- *Semisintéticos*: dionina, heroína, apomorfina, oxicodona.
- *Sintéticos*: meperidina, tramadol, metadona, dextropropoxifeno, nalbufina, buprenorfina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, dextrometorfán, loperamida, defenoxilato.

Desde el punto de vista clínico, los opioides se clasifican en débiles y potentes (tabla 11.5).

También pueden clasificarse por su afinidad por el sitio receptor, μ , δ o κ . Basados en su capacidad de estimular o antagonizar, estos receptores se clasifican en agonistas, antagonistas, agonistas parciales y agonistas antagonistas.

Tabla 11.5. Clasificación clínica de los opioides.

Débiles	Potentes
Codeína	Morfina
Dihidrocodeinona	Meperidina
Tramadol	Buprenorfina
Dextropropoxifeno	Nalbufina
	Fentanilo
	Alfentanilo
	Sufentanilo

Mecanismo de acción. Se acepta que los opioides poseen un mecanismo de acción central y uno periférico a través de los receptores μ , δ y κ , ubicados en las membranas neuronales y distribuidos ampliamente en el sistema nervioso central y periférico, fisiológicamente estos receptores interactúan con 3 grupos de neuropéptidos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas, pero son sensibles a la acción de los opioides, ya que estos últimos comparten algunas propiedades con ellos.

Se tomará como patrón de comparación a la morfina, ya que la mayoría de las acciones del grupo de medicamentos es muy similar.

Morfina

La morfina es eficaz para aliviar el dolor moderado o intenso, sobre todo de origen visceral, existiendo una gran variación individual en la respuesta. Su efecto analgésico no tiene límites, pudiendo llegar hasta la anestesia. Causa somnolencia y algo de obnubilación, a dosis mayores se puede llegar a la hipnosis y coma.

Produce su efecto analgésico por su interacción con receptores μ . Se plantea que existen dos tipos de receptores μ , el 1 y el 2, los cuales mediarían, el 1 el efecto analgésico mientras que el 2 sería el responsable de la depresión respiratoria y las acciones gastrointestinales; su efecto sobre los receptores κ provocan analgesia, así como euforia, disforia, desorientación. Tiene acción antitusígena.

Provoca hipotensión, por vasodilatación directa y por liberación de histamina, así como bradicardia por estimulación vagal.

Su administración produce miosis intensa, también producto de sus acciones estimulantes es frecuente la aparición de vómitos, por estimulación central.

Disminuye el peristaltismo, lo que de conjunto con el aumento del tono intestinal produce estreñimiento. Aumenta el tono de las vías biliares y del esfínter de Oddi, el aumento del tono muscular en la vejiga urinaria dificulta la micción.

Farmacocinética. Se absorbe muy bien a nivel gastrointestinal, sufriendo un importante primer paso por el hígado, solo el 30 % de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. Se distribuye rápidamente en los tejidos alcanzando altas concentraciones en hígado, riñón, músculos y tracto gastrointestinal, oscilando su volumen de distribución entre 1 y 4,7 L/kg. La barrera hematoencefálica limita su distribución, por lo que sus concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son menores que las plasmáticas. Se une a la albúmina en un 36 %. Su metabolismo hepático da lugar a la morfina-3-glucurónido, que carece de acción y a morfina-6-glucurónido, que sí es capaz de unirse a los receptores. Se plantea que este metabolito puede contribuir de manera sustancial al efecto analgésico de la morfina. Aproximadamente el 10 % se excreta inmodificado por la orina. Su vida media de eliminación varía entre 1,7 y 4,5 h. Las concentraciones plasmáticas de morfina necesarias para lograr un efecto analgésico deben superar los 16 ng/mL.

Efectos adversos. Excepto la analgesia, el efecto narcótico y el antitusígeno, todos los demás efectos pueden ser considerados como adversos, entre ellos las náuseas, vómitos (sobre todo en fases iniciales), estreñimiento, somnolencia, sequedad de boca, anorexia, espasmo vías urinarias y biliares, bradicardia, taquicardia, palpitaciones, euforia, disminución de la libido, erupción, urticaria, prurito, sudoración, cefaleas, enrojecimiento facial, vértigo, hipotensión postural, hipotermia, alucinaciones, confusión, dependencia, miosis; dosis más altas producen depresión respiratoria e hipotensión.

A todas sus acciones se produce tolerancia, siendo la del estreñimiento la de menor aparición.

Su uso prolongado causa adicción, tanto física como psíquica, al suspender su administración aparece síndrome de abstinencia.

Vías de administración. Se prefieren la vía subcutánea y endovenosa (tabla 11.6).

Usos. Pacientes con dolor intenso de variada etiología, infarto del miocardio, dolor postoperatorio, traumas y tumores. En el edema agudo del pulmón, así como en pacientes ventilados.

Tabla 11.6. Vías de administración de los opioides.

Opioide	Oral	I.M.	S.C.	I.V.	Raquídea	Intra-ventricular
Morfina	x	x	x	x	x	x
Fentanilo		x	x	x	x	x
Codeína	x					
Propoxifeno	x	x	x	x		
Tramadol	x	x	x	x		

Meperidina

Se considera un buen analgésico, es capaz de inducir taquicardia por sus efectos anticolinérgicos, por lo que constituye una alternativa a la morfina en casos de hiperestimulación vagal. Al igual que la morfina provoca depresión respiratoria e hipotensión.

Cuando se administran dosis muy altas se presentan temblores, fasciculaciones y convulsiones.

Se administra por vía endovenosa muy lentamente, intramuscular y subcutánea, con una duración de efecto de aproximadamente 4 h.

Usos. Pacientes politraumatizados, posoperatorios de la cirugía mayor; es una alternativa para el cólico biliar y la pancreatitis, ya que no induce espasmos de las vías biliares y del infarto del miocardio, al no producir bradicardia.

Codeína

Es el éster metilado de la morfina, pero menos potente como analgésico, con escasa capacidad de provocar depresión respiratoria. Se indica para el tratamiento del dolor leve o moderado, diarreas y como antitusígeno. Es más eficaz por vía oral que parenteral, se metaboliza en el hígado y la mayoría de sus metabolitos son inactivos, aunque el 10 % de ella se convierte en morfina por desmetilación. Por su parte, la dehidrocodeína, un opioide que se une débilmente a los receptores, pero en mayor cantidad que la codeína, la vida media alcanza las 4 h, se metaboliza en el hígado y tanto ella como sus metabolitos se eliminan por vía renal.

Efectos adversos. Estreñimiento, especialmente molesto en el tratamiento prolongado, mareos, náu-

seas, vómitos, dificultad en la micción, espasmo uretral o biliar, sequedad de boca, cefaleas, sudoración, enrojecimiento facial; a dosis terapéuticas, la codeína se asocia a un riesgo menor de tolerancia, dependencia, euforia, sedación u otros efectos adversos que la morfina.

Contraindicaciones. Depresión respiratoria, enfermedad obstructiva de vías respiratorias, crisis aguda de asma; en caso de riesgo de íleo paralítico.

Precauciones. Alteración renal y hepática; dependencia; gestación; lactancia.

Usos. Fundamentalmente como antitusígeno, como analgésico asociado frecuentemente a un AINE.

Dextropropoxifeno

Posee la mitad de la acción analgésica de la codeína, pero con mayor poder depresor respiratorio que ésta, se utiliza frecuentemente en preparaciones a dosis fijas con un AINE. Su vida media es de aproximadamente 12 h.

Tiene menor capacidad adictiva que los demás representantes de este grupo.

Fentanilo

Congénere de la meperidina, es 80 veces más potente que la morfina, tanto como analgésico como en su capacidad depresora de la respiración. Puede provocar rigidez muscular, acción que está relacionada con la velocidad de inyección.

Su efecto comienza a las 12 h, por lo que de inicio debe administrarse conjuntamente otro analgésico de más rápida acción. Luego de ser retirado, su acción puede prolongarse 12 h más. No debe exponerse a la luz solar. Existe un preparado de citrato de fentanilo para administración transmucosa, con un comienzo de acción de 5 min y de corta duración, unas 5 h.

Se utiliza conjuntamente con el droperidol para provocar anestesia general por vía endovenosa. Produce importante rigidez muscular. En la actualidad se emplean los parches transdérmicos para el tratamiento del dolor crónico, evitando así la vía parenteral y con la ventaja adicional de una liberación sostenida por aproximadamente 72 h.

Metadona

Opioide sintético, de acción superior a la morfina, se absorbe muy bien por cualquier vía de administración, se metaboliza en el hígado, excretándose por vía

renal e intestinal, sin que sea necesario hacer ajustes de dosis en casos de insuficiencia renal o hepática. Es menos sedante que la morfina, provoca menos estreñimiento y menos vómitos. Presenta importante efecto antitusígeno. Su elevada distribución hística y su unión a proteínas plasmáticas, hacen que exista un gran riesgo de acumulación. Por todo esto, se reserva su uso para pacientes intolerantes a la morfina, con falla renal o hepático y para el tratamiento del dolor neuropático.

Tramadol

Análogo sintético de la codeína, con una potencia similar a ésta, la analgesia dura unas 6 h. Tiene efecto antiálgico, deprime poco el centro respiratorio, y es un buen antitusígeno.

Efectos adversos. Mareos, sedación, euforia, náuseas y sequedad de la boca, la depresión respiratoria es poco significativa. A altas dosis es capaz de incrementar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, la tolerancia es de lenta aparición.

Contraindicaciones. En el infarto del miocardio debido a la producción de taquicardia.

Usos. Dolores de moderada intensidad solo o asociado a un AINE.

Buprenorfina

Posee una actividad analgésica muy superior a la de la morfina, sus efectos analgésicos son más prolongados que los de ésta. La depresión respiratoria es dosis dependiente. Produce ligera bradicardia e hipotensión.

Sus efectos adictivos son menores a los de la morfina.

Farmacocinética. Se absorbe lentamente por vía oral, por la vía endovenosa las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 5 min. El fármaco se metaboliza en el hígado y se elimina principalmente por vía fecal, un 20 % se elimina por vía renal.

Usos. Dolores de moderados a intensos de cualquier etiología.

Contraindicaciones y precauciones. No debe ser utilizada durante el embarazo ni el parto, ya que se desconocen sus efectos sobre el feto. Se ha descrito síndrome de abstinencia en el recién nacido de madres adictas. Tampoco se recomienda su uso en niños. Deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria, por el peligro de depresión

respiratoria. En individuos adictos, sus propiedades antagonistas pueden precipitar un síndrome de abstinencia moderada. Deberá usarse con precaución en pacientes ancianos, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, lesiones intracraneanas o estados convulsivos. Es importante conocer e informar al paciente, si este fuera un deportista, que este medicamento contiene un componente que puede dar como positivo en un control de dopaje.

Interacciones. No debe ser administrado junto con inhibidores de la monoaminoxidasa y fenotiazinas. Asimismo deberá evitarse el consumo de alcohol y el empleo de otros analgésicos, sedantes o hipnóticos, por existir el riesgo de potenciación de la acción depresora central. En particular, se debe evitar su administración con tramadol.

Reacciones adversas. Somnolencia, fácilmente reversible, ocasionalmente euforia, depresión respiratoria, náuseas, vómitos, vértigos y sudoración en pacientes ambulatorios. En ocasiones se han detectado ligeras variaciones de presión arterial y pulso, o dificultad de iniciación de la micción.

Aunque su margen terapéutico es amplio, deberá recordarse que de aparecer depresión respiratoria, ésta solo es antagonizada parcialmente por la naloxona.

PAE

Valoración

- Evaluar tipo, localización e intensidad del dolor.
- Medir signos vitales antes de la administración, enfatizando en frecuencia respiratoria.
- Interrogar acerca del uso concomitante de otros fármacos.
- Chequear que las dosis y vías de administración empleadas sean las adecuadas.
- Evaluar el sitio de inyección en caso de usar la vía parenteral.

Intervención

- Preparar y administrar el medicamento adecuadamente.
- Chequear la frecuencia respiratoria.
- Mantener estricto control del medicamento según normas de regulación del uso de narcóticos.

Educación paciente-familia

- Brindar información acerca de la posible aparición de constipación y cómo tratarla.

- Orientar al paciente o familiares que se deben evitar cambios bruscos de posición con el fin de prevenir la hipotensión postural.
- Prevenir sobre la realización de tareas que requieran vigilancia (habilidades motoras).
- Prevenir sobre el uso conjunto de otros depresores centrales y de bebidas alcohólicas.
- Orientar, según el medicamento que se vaya a utilizar, cuál no debe ser masticado, ni triturado.

Evaluación

- Evaluar el alivio del dolor.
- Informar al médico si el alivio no fue el esperado.
- Evaluar la aparición de efectos adversos.

Antigotosos y uricosúricos

La gota es una enfermedad que se caracteriza por el depósito de cristales de urato monosódico en articulaciones y tendones. No todas las personas con hiperuricemia desarrollan gota. Sin embargo, a mayor elevación del ácido úrico en sangre, mayor será la posibilidad de desarrollar la enfermedad. La articulación más frecuentemente afectada es la del dedo gordo del pie, pero también se puede iniciar en el tobillo, talón, rodillas, dedos de las manos y codos. Hay inflamación y dolor intenso. Son también frecuentes los cálculos renales. El ácido úrico es un producto del metabolismo de las proteínas y las personas con gota deben de evitar cierta clase de proteínas llamadas "purinas", que se encuentran en sardinas, anchoas, vísceras (hígado, riñón), lentejas, espinacas, espárragos, coliflor y champiñones, carnes, extractos de carne y salsa de carne, levaduras y extractos de levadura, alcohol y otras bebidas alcohólicas.

Algunos medicamentos también pueden aumentar el riesgo de padecer de gota, como los salicilatos, penicilina, insulina, diuréticos, ciclosporina y la levodopa.

En el tratamiento de la gota y la hiperuricemia se deben perseguir dos objetivos terapéuticos:

1. Combatir el proceso inflamatorio: colchicina y AINEs.
2. Reducir los niveles de ácido úrico en sangre:
 - a) Fármacos que impiden la síntesis: alopurinol.
 - b) Fármacos que aumentan su eliminación: probenecid, sulfipirazona, benzobromanona.

Colchicina

Es un alcaloide derivado del *colchicum autumnale*, su acción antigotosa fue descrita por Alexander de Tralles (525-605). La acción antiinflamatoria de la colchicina es específica para la gota, por lo que carece de efectos en otros tipos de artritis, tampoco posee efecto analgésico.

Mecanismo de acción. Interfiere con la función de los husos mitóticos y ocasiona despolimerización y desaparición de los microtúbulos de los polimorfos nucleares. Inhibe la migración de los mismos hacia el área inflamada, disminuyendo la actividad metabólica y fagocítica de dichas células. Bloquea el incremento de fosfolipasa A2.

Farmacocinética. Se absorbe rápidamente, aunque de forma variable por la vía oral. Se une poco a proteínas plasmáticas. El 80 % se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis y el riñón. Su vida media varía de 2 a 20 h.

Reacciones adversas. Los efectos indeseables habituales de colchicina incluyen náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal, reflejando su acción inhibitoria sobre la proliferación rápida de las células epiteliales del tracto gastrointestinal. Puede producir leucopenia temporal que es seguida por una leucocitosis. Raramente se han observado miopatía y neuropatía en pacientes con deterioro de la función renal. Alopecia, e inhibición de la espermatogénesis, con el uso prolongado.

Contraindicaciones. Embarazo.

Precauciones. Edad avanzada; enfermedad gastrointestinal; enfermedad cardíaca, hepática, o renal, lactancia.

Interacciones. No debe ser administrada conjuntamente con anticoagulantes orales, heparina, agentes trombolíticos, o inhibidores de la agregación plaquetaria.

La ingestión de alcohol aumenta su toxicidad gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, pudiendo disminuir la eficacia del fármaco en la profilaxis de gota.

Los antiinflamatorios no esteroideos, especialmente la fenilbutazona, pueden aumentar el riesgo de leucopenia, trombopenia o depresión de la médula ósea.

Los fármacos antineoplásicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden disminuir la eficacia de la colchicina.

La administración crónica de colchicina a altas dosis puede alterar la absorción de la vitamina B₁₂, aumentando los requerimientos de la misma.

Usos. Ataques agudos de gota, como profiláctico intercrisis y como profiláctico al iniciar tratamiento con agentes uricosúricos o alopurinol.

PAE

Valoración

- Valorar el estado del paciente con el fin de poder, posteriormente, conocer el efecto del tratamiento.
- Indagar sobre el uso de otros medicamentos para prevenir interacciones medicamentosas.
- Descartar la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Intervención

- Verificar que estén preparadas las condiciones para el eficaz cumplimiento del tratamiento.

Educación paciente-familia

- Alertar sobre los efectos adversos que se pueden presentar con el tratamiento.
- Avisar al médico ante cualquier signo de alarma.
- Orientar que no debe ingerir ningún tipo de bebida de contenido alcohólico.
- Alertar, en caso de sospecha de embarazo, que acuda inmediatamente a su médico de atención.

Evaluación

- Evaluar el efecto terapéutico.
- Evaluar la aparición de efectos indeseables.

Alopurinol

No se recomienda para tratar una crisis aguda, porque puede prolongarla de manera indefinida. Es de utilidad en la hiperuricemia primaria, en la secundaria a trastornos hematológicos o a la terapia antineoplásica.

El tratamiento de la gota crónica no se debe iniciar hasta después de la remisión completa de una crisis aguda. El inicio del tratamiento con alopurinol puede precipitar una crisis aguda, por lo que se recomienda la colchicina o un AINE adecuado como profiláctico, y se prosigue durante por lo menos un mes después de que la hiperuricemia se haya corregido. Si se produce una crisis aguda durante el tratamiento de la gota crónica, hay que proseguir con alopurinol a la misma dosis y la crisis aguda debe tratarse como tal. El tratamiento de la gota crónica se debe proseguir de manera indefinida para prevenir nuevos ataques.

Mecanismo de acción. Disminuye la producción de ácido úrico por inhibición de la xantina oxidasa, por tratarse de un análogo de la hipoxantina, reduciendo así los niveles de ácido úrico plasmático (Fig. 11.3).

Esta inhibición es competitiva y la ejerce también su metabolito, el oxipurinol. Inhibe las síntesis de purinas.

El bloqueo de la conversión a ácido úrico aumenta las concentraciones hipoxantina y xantina, que son más solubles, y decrece la concentración del ácido úrico menos soluble. La consecuencia es una probabilidad menor de que precipiten cristales de ácido úrico en articulaciones y tejidos.

Acciones farmacológicas. La reducción de las concentraciones de ácido úrico favorece la disolución de los tofos de éste, evita la aparición de ataques agudos y así se impiden las complicaciones.

Farmacocinética. Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 80 %, se metaboliza en el hígado a metabolitos activos, siendo su vida media de 1 a 2 h y la de su metabolito, el oxipurinol, de 21 h. Se elimina por vía hepática y renal, mientras que su metabolito solo lo hace por el riñón. Ninguno de los dos se une a proteínas plasmáticas.

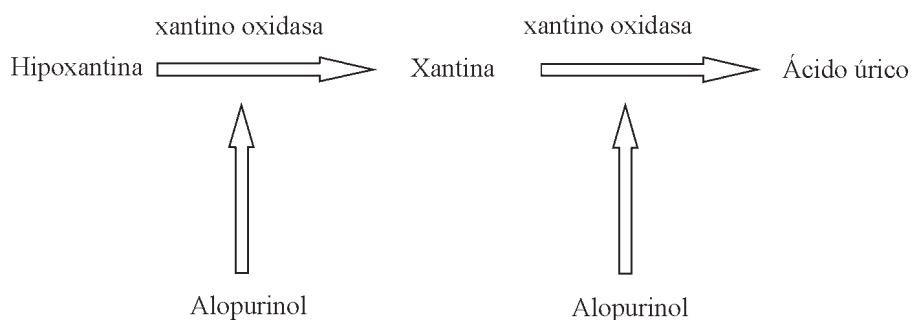


Fig. 11.3. Mecanismo de acción del alopurinol.

Reacciones adversas. Las más importantes son las reacciones de hipersensibilidad, que pueden llegar ser muy graves en pacientes con insuficiencia renal e incluyen fiebre, linfadenopatía, artralgia, eosinofilia, eritema multiforme y vasculitis.

También se puede presentar somnolencia, o pérdida ocasional del cabello. Raramente causa diarreas o cefaleas. En algunas ocasiones aparece un rash maculopapular, acompañado de malestar general, fiebre, temblores, dolores articulares, náuseas y vómitos. Raramente se ha descrito depresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, neuritis periférica, o falla renal aguda.

Indicaciones. Profilaxis de la gota; profilaxis de la hiperuricemia asociada a la quimioterapia antineoplásica.

Contraindicaciones. Gota aguda; si ocurre una crisis aguda mientras se está tomando alopurinol, hay que continuar la profilaxis y tratar la crisis de manera separada.

Precauciones. Hay que asegurar una ingesta adecuada de líquidos de 2-3 L al día. Durante la gestación, su uso sólo cuando no exista otra alternativa de tratamiento más segura para el feto. Recordar que se excreta a la leche materna. Las alteraciones renales y hepáticas también deben ser tratadas con precaución; en caso de erupción, se recomienda retirar el tratamiento.

En pacientes con afecciones gastrointestinales. En la insuficiencia renal y hepática. Se desconoce si atraviesa la barrera placentaria o si se distribuye a la leche materna. Se clasifica como medicamento C. Se debe ser cuidadoso al indicarlo a pacientes geriátricos o debilitados.

Interacciones. Prolonga la vida media del probenecid, el cual a su vez incrementa la eliminación de oxipurinol. Inhibe la oxidación de la mercaptopurina y de azatioprina, aumentando sus efectos tóxicos. Incrementa la toxicidad de la ciclofosfamida y vidarabina. También interfiere con la inactivación de anticoagulantes en el hígado, incrementando sus efectos. Los diuréticos tiacídicos disminuyen su efecto. La clorpropamida administrada conjuntamente con el alopurinol, incrementa el riesgo de hipoglucemia. Es capaz de alterar los valores de fosfatasa alcalina, transaminasa y creatinina.

Usos clínicos. Tratamiento de la artritis gotosa, nefrolitiasis úrica, para la prevención y tratamiento de la hiperuricemia secundaria a discrasias sanguíneas, quimioterapia anticancerosa. Previene la recurrencia de cálculos de ácido úrico o calcio en la gota crónica.

Puede ser utilizada como enjuague bucal, junto al fluoracilo en el tratamiento de las estomatitis.

Vías de administración. Se administra por vía oral, se debe instruir al paciente a hacerlo inmediatamente después de las comidas, y a tomar al menos 12 vasos de agua al día.

PAE

Valoración

- Interrogar sobre la posible existencia de un embarazo o de lactancia materna, antes de iniciar el tratamiento.
- Indagar acerca de fenómenos de hipersensibilidad al alopurinol.
- Interrogar sobre el uso conjunto de otros fármacos.

Intervención

- Verificar que estén preparadas las condiciones para el cumplimiento eficaz del tratamiento.
- Controlar los niveles de ácido úrico, enturbiamiento de la orina, cambios de color u olor, durante el tratamiento.

Educación paciente-familia

- Alertar que el tratamiento demorará entre 1 y 2 semanas en comenzar a hacer evidente sus efectos terapéuticos.
- Orientar la baja ingestión de alimentos ricos en purina y la necesidad de incrementar la ingesta de líquidos a 10 o 12 vasos de agua al día.
- Orientar la toma del medicamento inmediatamente después de las comidas.
- Orientar que debe consultar con su médico o enfermera ante cualquier signo o síntoma anómalo que se presente.

Evaluación

- Evaluar la mejoría clínica del paciente como disminución de los signos de inflamación.
- Evaluar la aparición de efectos adversos.

Probenecid

Es un ácido débil que compite con el ácido úrico en el túbulo renal, por el mecanismo portador en la reabsorción. En dosis bajas, puede competir también con el ácido úrico en el sitio de secreción tubular.

Indicaciones. Se usa para el tratamiento continuo y preventivo de la gota; disminución de la excreción tubular de penicilinas y de determinadas cefalosporinas.

Efectos indeseables. Anorexia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, síndrome nefrótico.

Precauciones y contraindicaciones. Contraindicado en niños menores de dos años. Puede precipitar un ataque agudo, por lo que se administrará acompañado de colchicina o de un AINE, al inicio del tratamiento. Debe utilizarse con precaución en pacientes con úlcera péptica e insuficiencia renal.

Interacciones. Cuando se administra junto con aciclovir, metotrexato, clofibrato, o ácido para amino salicílico, hay un aumento de sus efectos y toxicidad de estos compuestos. La administración concomitante con salicilatos, disminuye el efecto uricosúrico del probenecid. Puede aumentar el efecto diurético de la furosemida y las tiacidas. Disminuye la excreción renal de la indometacina.

Dosis y vías de administración. La dosificación varía según el paciente; usualmente se inicia con 250 mg 2 veces al día durante una semana por vía oral y se puede aumentar a 500 mg 2 veces al día hasta 2 g diarios, en 2-4 tomas y posteriormente reducir según la respuesta.

Sulfinpirazona

Es un sulfóxido análogo de la fenilbutazona, pero que carece de las propiedades analgésica y antiinflamatoria de ésta. Interfiere con la reabsorción proximal del ácido úrico.

Se absorbe rápidamente por vía oral, con un pico máximo a las 4 h. Su unión a proteínas es muy alta, de un 98 %, y se excreta mayoritariamente, sin metabolizar, por vía renal. Tiene efecto antiagregante, por lo que se ha empleado como uricosúrico de elección en pacientes que requieran antiagregación asociada.

La sulfinpirazona es entre 3 y 6 veces más potente que el probenecid.

Benziodarona y benzobromarona

Son derivados benzofuranos iodados o bromurados con efecto uricosúrico, que carecen del efecto antiarrítmico de la amiodarona. También producen cierto grado de relajación de las fibras musculares lisas. Inhiben la reabsorción tubular de ácido úrico, efecto que no es antagonizado por el ácido acetilsalicílico, ni por la hidroclorotiazida.

Su biodisponibilidad tras la administración oral, es de un 50 %, con picos de concentración máxima

en plasma entre 2 y 6 h. Su efecto hipouricemiante y uricosúrico se observa ya a las 6 h, tras su administración oral y persiste más de 24 h. Los niveles de uricuria y de uricemia tienden a estabilizarse en la primera semana de tratamiento.

Su metabolismo es hepático, mediante deshalogenación y glucuronoconjugación. El 90 % de su excreción se realiza por vía biliar, por lo que no tienen riesgo de acumulación en pacientes con insuficiencia renal moderada, aunque puede ocurrir en pacientes con colestasis significativa.

En estudios clínicos a largo plazo es un fármaco bien tolerado, que muestra una eficacia mantenida por largo tiempo. La uricuria suele ser mayor al inicio del tratamiento y se reduce posteriormente al disminuir los depósitos de urato con el tratamiento prolongado. Por ello, al inicio del tratamiento es cuando hay que extremar las medidas para evitar el riesgo de litiasis de vía urinaria por ácido úrico.

Efectos adversos. Los más frecuentes son las reacciones cutáneas y la diarrea, sobre todo en pacientes con reducción de la función renal. La benziodarona puede provocar disfunción tiroidea por su contenido en yodo.

Fármacos coadyuvantes

Son aquellos que, sin ser propiamente analgésicos, se utilizan en asociación con estos, para tratar algunos tipos de dolor y/o mejorar algunos síntomas asociados.

Los más utilizados son los antidepresivos, neurolépticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, esteroides, la calcitonina, antieméticos, antiespásticos y anestésicos locales.

Antidepresivos

Son los más útiles y utilizados, facilitan la modulación de las vías del dolor. Dentro de ellos se utilizan, la amitriptilina, clorimipramina, doxepina, maprotilina y trazodona; éste último no es del grupo de los tricíclicos y tiene menos efectos secundarios.

Son capaces de potenciar a los analgésicos y opiáceos. Mejoran el sueño nocturno. En el dolor neuropático alivian principalmente el componente diestésico y urente. También mejoran la depresión secundaria al dolor.

Actúan bloqueando la recaptación de las aminas neurotransmisoras como la serotonina, adrenalina, noradrenalina o dopamina, dependiendo del grupo químico al que pertenezcan. Esto potencia las vías descendentes inhibitorias de la nocicepción.

Poseen efecto estabilizador de membranas, con lo que disminuyen las descargas neuronales espontáneas y la propagación de las mismas. Son anticolinérgicos potentes, por lo que pueden presentar importantes efectos secundarios dependientes de esta acción, como son la sequedad de la boca, retención urinaria, taquicardia, temblor fino de las manos y en inicio, la somnolencia.

Los síndromes dolorosos crónicos en los que pueden utilizarse los antidepresivos incluyen: dolor oncológico, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, artritis, cefaleas, dolor lumbar crónico, dolor talámico, dolor facial y dolor del miembro fantasma.

Neurolépticos

Provocan una depresión general sobre el sistema nervioso central, y muy especialmente en los sistemas dopaminérgicos, provocando efectos sedantes, antieméticos y antipsicóticos. Dentro de este grupo se encuentran el haloperidol, clorpromacina y levopromacina, en el caso de esta última se le atribuye además un efecto analgésico per se.

Ansiolíticos

Aunque con menor frecuencia, pueden ser también utilizados como coadyuvantes, fundamentalmente las benzodiazepinas, que actúan potenciando al efecto inhibidor del GABA; sobre todo en aquellos casos en que persiste la ansiedad y el insomnio. Son útiles en aquellos pacientes con contracturas o espasmos musculares secundarios al dolor. Se recomienda el uso de las benzodiazepinas de vida media corta. Su administración prolongada produce dependencia física. Los efectos secundarios más frecuentes son ataxia, disartria, sedación excesiva y desorientación.

Anticonvulsivantes

Los anticonvulsivantes actúan por efecto estabilizador de membranas y potenciando el efecto inhibidor del GABA. Se utilizan especialmente para aliviar el dolor neuropático y en especial su componente lace-rante y en descargas. Los más utilizados son la carbamazepina, clonazepam, fenitoína, ácido valproico, gabapentina, lamotrigina y topiramato.

Esteroides

De ellos se aprovecha su efecto antiinflamatorio y antiedematoso e inhibidor de la liberación de

prostaglandinas. También mejoran el estado general y con ello el apetito y la astenia. Su indicación fundamental es el dolor producido por metástasis óseas, en las que suelen estar aumentadas la síntesis y liberación de prostaglandinas. En la hepatomegalia metastásica, hipertensión endocraneal por procesos expansivos y en la compresión e infiltración de estructuras nerviosas. El esteroide más utilizado en estos casos es la dexametasona.

Calcitonina

La calcitonina ha demostrado tener una gran eficacia en el dolor por metástasis óseas, sin que se conozca claramente en qué se fundamenta este efecto analgésico. Se piensa que es un efecto indirecto por disminución de la reabsorción osteoclástica en los focos de infiltración ósea. Se le atribuye un cierto efecto analgésico directo, que pudiera deberse a la liberación de betaendorfinas o a la potenciación directa de las vías antinociceptivas.

Antieméticos

Las náuseas y vómitos pueden constituir, en algunos pacientes oncológicos, un elemento de malestar, en ocasiones, más difícil de controlar que el propio dolor y más desagradable que este.

Antiespásticos

El tratamiento de la espasticidad no siempre tiene el éxito esperado, utilizándose fármacos como: baclofén, dantrolene y diazepam, entre otros, que por su acción relajante muscular pueden aliviar los espasmos y el dolor asociado.

Anestésicos locales

Pacientes con dolores musculoesqueléticos o neuropáticos, entre otros, pueden beneficiarse de bloques analgésicos con anestésicos locales, solos o combinados con corticosteroides, durante cortos períodos de tiempo.

Agonistas adrenérgicos alfa-2

La clonidina administrada por vía epidural se ha demostrado efectiva en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, y también en el dolor crónico, especialmente de tipo neuropático.

Los efectos secundarios de la clonidina, por vía epidural, incluyen: hipotensión, bradicardia y sedación.

Antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)

En el dolor neuropático. Se han utilizado ketamina, dextrometorfano y amantadina.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente acerca del uso previo de alguno o algunos de estos fármacos.
- Indagar acerca de posibles reacciones indeseables previas.
- Aclarar que con otros fármacos se hará la asociación.

Intervención

- Verificar que están dadas las condiciones para el eficaz cumplimiento del tratamiento.
- Controlar los niveles de lucidez, orientación y somnolencia del paciente.

Educación paciente-familia

- Alertar al paciente y su familia sobre los objetivos de añadir estos nuevos fármacos al tratamiento ya existente.
- Orientarlos acerca de las posibles reacciones indeseables.

Evaluación

- Evaluar la mejoría clínica del paciente, alivio o desaparición del dolor, mejoría de su estado de ánimo y la posible aparición de efectos indeseables.

Otros métodos

Existen tratamientos relacionados con la medicina natural, relajación, ejercicios, masajes, hidroterapia, acupuntura, hipnosis y analgesia con óxido nítrico, entre otros que son muy eficaces.

Bibliografía

Adams, D. (2002): Variability of blood levels with SR opioids. *J Pain*. 49 (supp 13). Abstract, 794.
Altman, R.D. (2004): A rationale for combining acetaminophen and NSAIDs for mild to moderate pain. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 22 (1): 110-117.
Ballantyne, J.C. (2003): Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med.*, 349:1943-1953.

Ballantyne, J.C. (2003): Chronic pain following treatment for cancer: the role of opioids. *Oncologist*, 8567-8575.
Dale, O., R. Hjortkjaer y E.D. Kharasch (2002): Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 46: 759-770.
DeAngelis, C.D. (2003): Pain management. *JAMA.*, 290: 2480-2481.
Hyllested, M., S. Jones, J.L. Pedersen y H. Kehlet (2002): Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth*, 88 (2): 199-214.
Jovey, R.D. (2003): Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain: a consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage.*, 8:3A-14A.
Kotwal, R.S., K.C. O'Connor, T.R. Johnson, D.S. Mosely, D.E. Meyer, et al. (2004): A novel pain management strategy for combat casualty care. *Ann Emerg Med.*, 44:121-127.
Manara, A.R., M.P. Shelly, K.G. Quinn y G.R. Park (1998): Pharmacokinetics of morphine following administration by the buccal route. *Br J Anaesth*, 62: 498-502.
Martínez Chacón, J.L.C. (1999): Hospital Universitario La Princesa, Madrid, 35 pantallas, disponible en, <http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/dolor.htm#farmacocineticaaines>.
McNicol, E., S. Strassels, L. Goudas, J. Lau y D. Carr (2004): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol.*, 22 (10): 1975-92.
Meldrum, M. (2003): A capsule history of pain management. *JAMA*, 290: 2450-2455.
Raffa, R.B. (2001): Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther*, 26 (4): 257-64.
Reig, E. (2002): Tramadol in musculoskeletal pain a survey. *Clin Rheumatol.*, 21 (suppl1): S9-S11.
Schumacher, M.A., Basbaum, A.I., Way, W.L. (2007): Opioid Analgesics & Antagonists. En: *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma}. Edición, Mc Graw Hill-Lange, pp. 497-516.
Sepúlveda, D.J. y A.A. González (1994): Analgésicos Narcóticos Boletín de la escuela de Medicina Universidad Católica de Chile 17 pantallas, Vol. 23, No. 3, disponible en <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/dolor/AnalgésicosNoNarcoticos.html>.
Singh, G. y G. Triadafilopoulos (1999): Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol.*, 26(suppl 56): 18-24.
Teng, G.G., R. Nair y K.G. Saag (2006): Alta frecuencia de tratamiento inadecuado en pacientes con gota. *Drugs*, 66 (12): 1547-1563.
Wagner, W., Khanna, P., Furst, D.E. (2007): Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics & Drugs used in gout. En: *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma}. Edición, McGraw Hill-Lange, pp. 576-603.
Wolf, C.J. (2004): Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.*, 140: 441-451.

Parte IV

Fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

Capítulo 12

Fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Dra. Roxana Borroto Regalado

La insuficiencia cardiaca (IC) se puede definir clínicamente como un síndrome complejo, caracterizado por anomalías de la función ventricular y de la regulación neurohormonal, que se acompaña de intolerancia al ejercicio, retención de líquidos y reducción de la longevidad. Es primariamente una enfermedad del adulto mayor, debilitante, progresiva e irreversible, causada en más de 3 cuartas partes de los casos, por el daño que la cardiopatía isquémica y/o la hipertensión arterial (HTA) mantenida ejercen sobre el músculo cardiaco, daño que puede pasar inadvertido clínicamente en sus fases iniciales.

En los últimos años, la IC se ha revelado como un problema de salud pública cada vez más frecuente, tanto por el incremento progresivo en su incidencia, como por las grandes repercusiones de tipo personal, social y económico que produce. Es importante señalar que a pesar del gran avance en el arsenal terapéutico con que se cuenta actualmente, las cifras de mortalidad no han mejorado en la última década.

Es por esto que se hace necesario abordar los aspectos más relevantes del tratamiento de la IC, haciendo énfasis en el tratamiento farmacológico de la misma.

Para comprender los mecanismos de acción de los fármacos empleados en dicho tratamiento, se revisará brevemente su fisiopatología, lo que permitirá establecer los objetivos terapéuticos.

Concepto y fisiopatología. La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es la incapacidad del corazón de bombear suficiente sangre de los ventrículos (falla de bomba) y proporcionar un gasto cardiaco que garantice la circulación normal requerida para enfrentar las demandas metabólicas del cuerpo, con lo cual se produce una congestión en la circulación pulmonar y/o sistémica.

La ICC puede deberse a situaciones que aumenten el volumen hídrico y conduzcan a una sobrecarga circulatoria (aumento de la precarga) o a estados que aumenten la resistencia al movimiento de la sangre desde el corazón (aumento de la poscarga).

Esto origina un cuadro clínico caracterizado por signos y síntomas congestivos, como disnea, tos, cansancio, edemas periféricos y aumento de peso.

A pesar de esos factores etiológicos, la contractilidad miocárdica deprimida es primariamente la causa subyacente de la IC.

Cuando la función contráctil del ventrículo se afecta, disminuye el gasto cardíaco y se produce un desbalance entre demanda y aporte de oxígeno. Secundariamente, se activan mecanismos hemodinámicos compensatorios como la dilatación y la hipertrofia ventricular, el aumento de la actividad simpática y consecuentemente, de la frecuencia cardiaca (FC), de la resistencia vascular periférica (RVP) y del tono venoso, activándose también el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

En la Fig. 12.1 se esquematizan todas las modificaciones hemodinámicas que originan la sintomatología en la IC.

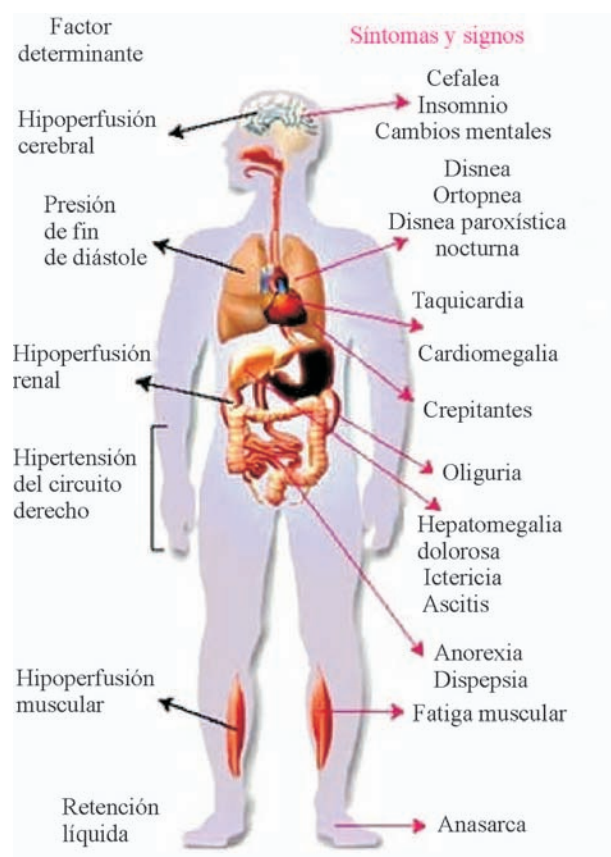


Fig. 12.1. Modificaciones hemodinámicas que originan los síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca.

La activación patológica de otros sistemas neuro-humorales está relacionada también con mecanismos moleculares y celulares, responsables de la progresión de la enfermedad y de la disfunción cardíaca que provoca la muerte en estos pacientes. Entre estos sistemas se deben mencionar el sistema arginina vasopresina, los polipéptidos endógenos como el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP), la endotelina-1 (ET-1) y a las citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF).

El hallazgo de la importante participación del SRAA en la fisiopatología de la IC originó una reorientación del tratamiento hacia el uso de medicamentos que actuaran sobre este sistema. En particular, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se consideran de primera línea en el tratamiento actual de la IC. Por otra parte, se mantienen los diuréticos

por su importancia en el alivio de los síntomas congestivos y se recomienda actualmente el uso de betabloqueadores para reducir la hiperactividad simpática que acompaña a la IC. Otros medicamentos, como la digoxina, los vasodilatadores, los agentes inotrópicos positivos, los antiarrítmicos, etc., se consideran alternativas de tratamiento, en dependencia del grado de afectación, síntomas y contraindicaciones al uso de los medicamentos de primera línea.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Los avances en el conocimiento de la enfermedad muestran que el control de los síntomas ha dejado de ser el único objetivo terapéutico. En la actualidad se sabe que además de disminuir los síntomas, el tratamiento correcto puede:

1. Prevenir la aparición y progresión de la IC.
2. Evitar la evolución de la disfunción ventricular asintomática a IC sintomática.
3. Disminuir la morbilidad (complicaciones, reagudizaciones, reingresos, etc.).
4. Como objetivo prioritario, reducir la mortalidad.

Por lo tanto, los objetivos generales del tratamiento son:

- Aliviar los síntomas y mejorar la tolerancia al ejercicio.
- Prevenir la progresión de la enfermedad.
- Mejorar la calidad de vida.
- Prevenir las complicaciones: disminuir la morbilidad.
- Reducir incidencia de exacerbaciones agudas y hospitalizaciones.
- Reducir la mortalidad.

Resulta de gran importancia, para prevenir la progresión de la IC, la rápida intervención terapéutica tan pronto se detecte la enfermedad, sea esta sintomática o no. El método más práctico para detectar tempranamente la IC consiste en vigilar estrechamente a los pacientes que presentan factores de riesgo tales como infarto del miocardio en curso o antecedentes del mismo, hipertensión arterial mal controlada, diabetes mellitus, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y edad mayor de 65 años.

La intervención del personal de enfermería debe planearse teniendo en cuenta los patrones funcionales que se ven alterados en esta afección. La acción debe enfocarse a modificar el estilo de vida del paciente, mejorar su estado físico y cumplir el tratamiento farmacológico indicado.

Además, debe tenerse en cuenta la edad del paciente, el trabajo que desempeña, la personalidad, la situación familiar, la motivación, el deseo de cooperar con el tratamiento y la respuesta a este.

Existen 3 modalidades de tratamiento de la IC:

1. *Tratamiento no farmacológico*. 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 de 2 tipos:

a) Medidas no farmacológicas controladas por el personal médico y de enfermería:

- Eliminar los hábitos tóxicos (tabaquismo, ingestión de bebidas alcohólicas).
- Reducir del peso corporal en caso de obesidad.
- Modificar hábitos dietéticos 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 antiinflamatorios no esteroideos (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:

- Restricción de sal dietética (no más de 3 g/d) y de líquidos (no más de 2 L/d).
- Medición diaria del peso corporal para detectar rápidamente si se produce retención de líquido (un aumento del peso corporal de 3 lb en 24 h es un indicador de que se necesita iniciar el tratamiento con diuréticos o aumentar la dosis, si ya se están administrando).
- Realización de ejercicios isométricos (caminar, nadar, montar bicicleta, aeróbicos).

2. *Tratamiento farmacológico* que incluye:

a) Fármacos con probada eficacia y recomendados para todos los pacientes con IC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo:

- IECA.
- Betabloqueadores.
- Diuréticos.
- Digitálicos.

b) Fármacos a considerar en subgrupos de pacientes con IC:

- Vasodilatadores (hidralazina y dinitrato de isosorbide).
- Bloqueadores del receptor de la angiotensina (losartán).
- Otros:
 - Antiarrítmicos: amiodarona.
 - Anticoagulantes: warfarina.
 - Hipolipemiantes: estatinas.
 - Antihipertensivos.

3. *Tratamiento quirúrgico*. Se aplica sólo 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 trasplante cardíaco.

Como es objetivo de este capítulo, se enfatizará en el tratamiento farmacológico. A continuación se tratarán las características farmacológicas más relevantes de los medicamentos cuya eficacia está demostrada en la reducción de la sintomatología, los reingresos y la mortalidad por IC, así como de aquellos fármacos que, aunque no disminuyen la mortalidad, se emplean en algunas situaciones. Además, se evidenciará una vez más el vínculo entre la terapéutica de la IC y el Proceso de atención en enfermería.

Clasificación de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Para clasificar los medicamentos que se emplean en el tratamiento de la IC, serán agrupados 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.

1. Medicamentos que reducen la precarga y el volumen intravascular:

a) Diuréticos

- Diuréticos del Asa: furosemida, torasemida.
- Tiazidas: hidroclorotiazida, clortalidona, metolazona.
- Ahorradores de potasio: espironolactona.

2. Medicamentos que inhiben los mecanismos neurohumorales activados en la IC:

- a) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (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.

Diuréticos

Este grupo de fármacos, especialmente los diuréticos del asa, son esenciales para el alivio sintomático de la IC, por lo que se consideran medicamentos de primera línea, particularmente 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, digoxina y/o betabloqueadores, pues excepto en el caso de la espironolactona no se ha demostrado que los demás diuréticos impidan la progresión de la enfermedad o disminuyan la mortalidad. Sin embargo, en todos los ensayos clínicos en los que se demostró una reducción de la mortalidad y/o del riesgo de hospitalización por IC, para las distintas estrategias farmacológicas,

más del 90 % de los pacientes recibían tratamiento de base con diuréticos.

Clasificación de los diuréticos empleados en el tratamiento de la IC, según el sitio y potencia de acción diurética:

Diuréticos del asa de Henle (de gran potencia):

- Derivados de las sulfonamidas: furosemida, bumetanida, piretanida, azosemida.
- Derivados del ácido fenoxiacético: ácido etacrínico.
- Derivados de las sulfonilureas: torasemida.
- Con otras estructuras: muzolimida.

Diuréticos del tubo contorneado distal (TCD) (de potencia intermedia): tiazidas y compuestos sulfamídicos relacionados que pueden dividirse a su vez, según la duración de su acción, en:

- De acción corta (6-12 h): clorotiazida, hidroclorotiazida.
- De acción intermedia (8-24 h): indapamida, xipamida, clopamida, quinetazona.
- De acción prolongada (24-72 h): clortalidona, quinetazona, meticlotiacida, politiacida.

Diuréticos que actúan en la porción distal de la nefrona: TCD y tubo colector (de menor potencia): ahorradores de potasio.

- Antagonistas de la aldosterona: espironolactona.
- Inhibidores de los canales renales de sodio: triamtereno, 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 tubo contorneado distal (TCD) y parte proximal del tubo colector, en una proporción de un 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. 12.2).

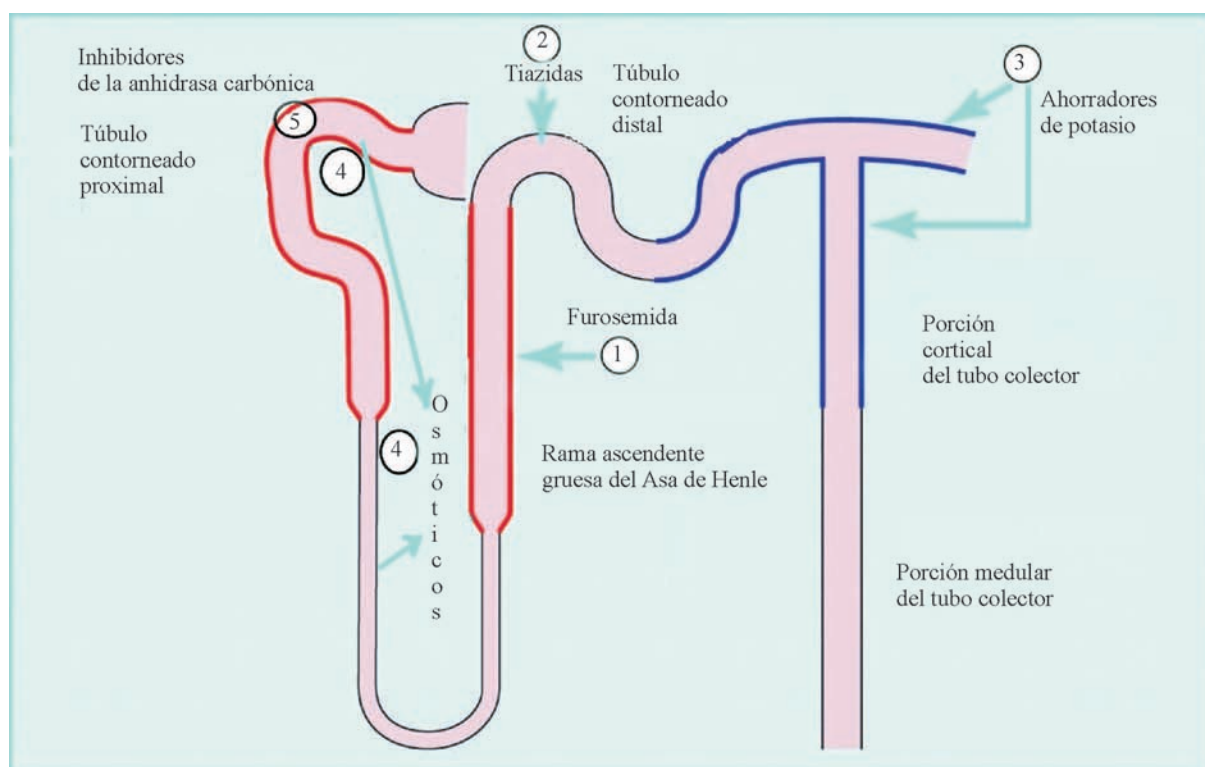


Fig. 12.2. Sitios de acción de los diuréticos.

Como resultado de la acción de estos fármacos, se interfiere el intercambio iónico en las distintas porciones de la nefrona. De esta manera se puede decir 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.

Mecanismo de acción diurético. Todos los diuréticos, excepto la espironolactona, se eliminan inalterados por el riñón. Los diuréticos del asa y las tiazidas llegan al sitio de acción, que generalmente 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.

La espironolactona, por el contrario, se transforma en canrenoato de potasio, una sustancia activa, la cual es responsable del efecto diurético. Su mecanismo es intracelular, pues inhibe competitivamente la acción de la aldosterona, a nivel de su receptor específico, en el citoplasma de las células epiteliales del TCD, impidiendo que ésta active la síntesis de una proteína responsable del intercambio sodio-potasio a nivel renal. Hay un período de latencia para el inicio de acción que

se corresponde con el tiempo que tarda en desaparecer el efecto de la aldosterona.

Mecanismo de acción en la IC. Tiene dos componentes: 1. la acción directa sobre la resorción de solutos y agua a nivel de la nefrona, esto contribuye a disminuir los síntomas congestivos y 2. los efectos hemodinámicos renales (vasodilatación renal al estimular la síntesis de prostaglandinas renales). En la circulación sistémica también producen efectos hemodinámicos, dados por la disminución de la presión de llenado ventricular (precarga), lo cual contrarresta la dilatación de las cavidades cardíacas. En relación con esto último, se ha comprobado que los diuréticos del asa, particularmente la furosemida, produce venodilatación, con lo que aumentan en forma aguda la capacitancia venosa sistémica, lo que beneficia a los pacientes con edema pulmonar aún antes de que se produzca la diuresis.

Para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca leve o moderada, está indicado un diurético tiazídico, como la hidroclorotiazida, cuando el paciente presenta retención de líquidos leve y no existe edema pulmonar; sin embargo, las tiazidas son ineficaces si la función renal está alterada. En estos pacientes, y en caso de retención de líquidos más grave, se requiere un diurético de asa como la furosemida.

Farmacocinética. Las características farmacocinéticas de los diuréticos se destacan en la tabla 12.1.

Efectos indeseables. Por sus efectos secundarios se deben limitar las dosis a las mínimas eficaces.

Los efectos secundarios principales de los diuréticos, en general, incluyen la depleción hidrosalina excesiva con alteraciones hidroelectrolíticas como la hipopotasemia y sus consecuencias. Por el contrario, los ahorradores de potasio pueden producir hiperpotasemia. La espironolactona, debido a su estructura esteroidea puede producir: ginecomastia, impotencia, disminución de la libido y trastornos menstruales.

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.

En la tabla 12.1 se listan los efectos adversos más frecuentes de este grupo.

Interacciones. Los diuréticos disminuyen los efectos de los medicamentos uricosúricos, hipoglicemiantes orales e insulina; aumentan la toxicidad de los digitálicos (arritmias cardíacas) y del litio (interfieren

en su eliminación renal). Los diuréticos del asa, conjuntamente con aminoglucósidos y anfotericina B, aumentan el riesgo de ototoxicidad.

La furosemida administrada con tiazidas, produce depleción de volumen y trastornos electrolíticos. Si a estas se le adicionan espironolactona o corticosteroides, se evita la hipopotasemia; en cambio, si se le adicionan ACTH o anfotericina B, la aumentan.

Ahorradores de potasio más IECA o AINE, provocan hiperpotasemia. Los diuréticos, conjuntamente con antihipertensivos, alcohol o depresores del SNC, potencian la hipotensión postural; administrados con AINE, disminuyen el efecto diurético, puede precipitar falla renal aguda en pacientes predispuestos (ancianos o con deterioro de la función renal o IC severa) y conjuntamente con anticoagulantes orales o heparina, disminuyen el efecto anticoagulante.

El ácido etacrínico junto a los anticoagulantes orales o la heparina, aumentan el efecto anticoagulante, el riesgo de úlcera péptica y sangrado digestivo.

Dosis, vías de administración y formas de presentación. 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

Tabla 12.1. Diuréticos empleados en la IC. Farmacocinética y principales efectos indeseables.

Diuréticos	Inicio de acción (min)	Efecto máximo (h)	Duración de acción (h)	Efectos indeseables
Diuréticos del Asa				Hipovolemia Hipopotasemia Hiponatremia Hipomagnesemia, Hipofosfatemia Ototoxicidad (DA) ¹ Alteraciones del calcio ²
Furosemida oral	20-60	1-2	4-6	
Furosemida e.v.	2	0,5	2	
Ácido etacrínico	30	2	6-8	
Torasemida oral	20-60	1-2	6-8	
Torasemida e.v.	60	Depende de la dosis	No disponible	
Tiazidas				Hiperlipemia Hiperuricemia Hiperglicemia Fotosensibilidad Espasmos musculares Parestesias
Hidroclorotiazida	120	4	6-12	
Clortalidona	120	2	48-72	
Metolazona	60	2	12-24	
Ahorradores de potasio				Hiperpotasemia Ginecomastia Impotencia, amenorrea Rash cutáneo, cefalea, confusión, úlcera péptica
Amilorida	60-12	6-10	24	
Espironolactona	24-48	48-72	+ 72	

1- (DA): 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.

2- Los diuréticos del asa producen hipocalcemia, mientras que las tiazidas producen hipercalcemia, por esta acción ellas son útiles en pacientes con osteoporosis.

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 ajustar 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, reservándose la vía endovenosa para la administración de diuréticos del asa en el tratamiento del edema agudo del pulmón.

En la tabla 12.2 aparecen las formas de presentación de los diuréticos más utilizados en el tratamiento de la IC.

Tabla 12.2. Diuréticos empleados en la IC. Formas de presentación.

Diuréticos	Formas de presentación
Diuréticos del ASA	
Furosemida oral	Tabletas: 40 mg
Furosemida e.v.	Ámpulas: 20 mg/2 mL; 50 mg/3 mL
Bumetanida	Tabletas: 25 y 50 mg
Ácido etacrínico	Tabletas: 25 y 50 mg
Torasecida oral	Tabletas: 5, 10, 20, 100 mg
Torasecida e.v.	Ámpulas: 10 mg/mL
Tiazidas	
Hidroclorotiazida	Tabletas: 25 mg
Clortalidona	Tabletas: 25 mg
Indapamida	Tabletas: 1,25 y 2,5 mg
Metolazona	Tabletas: 5 mg
Ahorrradores de potasio	
Amilorida	Tabletas: 5 mg
Triamtereno	Cápsulas: 50 y 100 mg
Espironolactona	Tabletas: 25 mg

Precauciones y contraindicaciones.

Es necesario usar las tiazidas con precaución en ancianos, en pacientes con disfunción hepática y renal, arritmias, diabetes, gota, asma (más probabilidad de reacciones de hipersensibilidad), en pacientes con lupus eritematoso sistémico y con pérdida excesiva de líquido y con hipercolesterolemia (niveles elevados de colesterol o triglicéridos). Se debe monitorear potasio sérico, BUN y otros electrolitos. Suspenderlos si aparecen trastornos electrolíticos en breve tiempo; de

ocurrir esto, 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.

Los ahorradores de potasio se deben usar con precaución en ancianos, en pacientes con predisposición a la acidosis, con trastornos electrolíticos, con disfunción hepática. Deben monitorearse con frecuencia la creatinina y el potasio sérico (cada 5-7 días) al comienzo del tratamiento, hasta que se estabilicen los valores. Mantener la vigilancia de los electrolitos, la función hepática y renal (especialmente en diabéticos). Evaluar la relación beneficio/riesgo en el embarazo (categoría B). Su empleo se contraindica si existe hiperpotasemia, insuficiencia renal, anuria, en la enfermedad hepática severa o si se están usando suplementos de potasio u otro diurético ahorrador de potasio.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Evaluar electrolitos (particularmente potasio).
- Evaluar edemas (en las piernas si el paciente deambula, en región sacra si está encamado, ascitis, etc.).
- Valorar función renal antes de iniciar el tratamiento.
- Pesar diariamente al paciente en la mañana, luego de la primera micción y antes del desayuno.
- Chequear signos vitales, en especial TA antes de la administración.
- Preguntar antecedentes que contraindiquen el fármaco como: alergia leve o grave a las sulfonamidas (algunos diuréticos del asa como la furosemida son derivados de las sulfonamidas).
- Indagar si el paciente tiene antecedentes patológicos u otras condiciones que limiten su uso (edad avanzada, deshidratación, diabetes mellitus, hiperuricemia, empleo de digitálicos, pérdida de potasio por otras causas: vómitos, diarreas, sudoración excesiva, drenaje gastrointestinal. Si se van a empezar a usar diuréticos ahorradores de potasio, conocer si el paciente toma suplementos de potasio, AINE o IECA, así como el estado de su función renal).
- Verificar conocimientos, recursos del paciente y dificultades para la vía de administración.

- Indagar factores fisiológicos (visuales, auditivos, alteraciones de la memoria por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional) del paciente que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Supervisar TA, electrolitos, peso y diuresis diariamente.
- Verificar si es factible la vía oral y si el estado del paciente requiere el empleo de una vía más rápida: la vía recomendada para pacientes ambulatorios es la oral y en los cuadros agudos (edema agudo del pulmón) la vía empleada es la i.v.
- Administrar correctamente a la dosis y horarios establecidos: el diurético debe administrarse en las mañanas y la última dosis se recomienda al final de la tarde, para no afectar el descanso y disminuir la nicturia.
- Administrar lentamente el medicamento si se requiere el uso de la vía i.v. (furosemida en no menos de 2 min, el ácido etacrínico se administra a goteo lento durante 30 min).
- Administrar inmediatamente luego de su preparación, las mezclas con solución de cloruro de sodio isotónica al 0,9 % o glucosa al 5 %.
- Señalar que la diuresis se verá aumentada en frecuencia y volumen.
- Orientar que de percibir latidos irregulares en el corazón, sensación de oídos ocupados o ruidos en los mismos, puede ser señales de desequilibrios electrolíticos, por lo que debe informar al médico sobre lo que está sintiendo.
- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Enseñar a prevenir y reconocer los síntomas de la insuficiencia cardiaca.
- Ayudar a elaborar un horario para la toma de los medicamentos que no afecte el descanso nocturno.
- Enseñar técnicas de relajación para disminuir la ansiedad por el temor a la ortopnea o a la disnea paroxística nocturna.
- Asesorar y educar al paciente y familia en el cumplimiento del tratamiento.
- Ayudar a enfrentar los cambios en el estilo de vida.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado.
- Evaluar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Verificar tolerancia por vía oral.
- Chequear signos de flebitis en caso de administración parenteral.
- Notificar rápidamente al médico si se comprueba hipotensión postural, deshidratación (pérdida de peso de más de 1 kg/d, reacciones alérgicas (rash), fotosensibilidad, constipación, náuseas, vómitos y diarreas, nefrolitiasis, ototoxicidad, deficiencia de potasio sérico, calambres musculares, fatiga. Síntomas y signos de hiperpotasemia (parestias, arritmias, confusión).
- Monitorear tensión arterial, electrocardiograma (ECG), peso corporal, balance hídrico, determinaciones electrolíticas, niveles de ácido úrico y nitrógeno ureico en sangre (BUN).
- Verificar respuesta clínica o efecto terapéutico.

Otros diuréticos no usados en la insuficiencia cardiaca

Existen otros medicamentos con efectos menores sobre la excreción tubular de agua y electrolitos y que son útiles en situaciones diferentes, por lo que se consideran diuréticos menores. Estos son los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los diuréticos osmóticos, los que se clasifican a continuación:

Diuréticos osmóticos:

- Manitol.
- Urea.
- Glicerina.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica:

- Acetazolamida.
- Diclorfenamida.
- Metazolamida.

Diuréticos osmóticos

Los diuréticos osmóticos, como el manitol, se administran a dosis suficientemente altas para aumentar la osmolaridad del plasma y el líquido tubular renal. Su sitio de acción es la rama descendente delgada del asa de Henle y el túbulo contorneado proximal (Fig. 12.2).

Estos diuréticos, al aumentar la presión osmótica del plasma, extraen agua de los ojos y el cerebro, por lo que se utilizan para reducir o prevenir el edema cerebral y reducir la presión intraocular elevada. Tam-

bién son útiles para tratar el síndrome de desequilibrio por diálisis y para atenuar la reducción del flujo sanguíneo renal FSR, asociado a necrosis tubular aguda (traumatismos, cirugía, quemaduras, sepsis, fármacos nefrotóxicos, reacciones hemolíticas por transfusión). La reducción de la presión del líquido cefalorraquídeo e intraocular se produce a los 15 min del inicio de la infusión y dura 3-8 h después de suspenderla; la diuresis se produce después de 1-3 h.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. Al extraer agua de los compartimientos intracelulares, estos diuréticos expanden el volumen de líquido extracelular, disminuyen la viscosidad sanguínea e inhiben la liberación de renina. Estos efectos aumentan el flujo sanguíneo renal (FSR) y la eliminación de sodio, cloro, urea, potasio, calcio, magnesio, bicarbonato, fosfatos y agua por el riñón. En resumen, su acción la realizan por medio de su efecto osmótico en los túbulos y por reducción de la tonicidad en la médula renal.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Debido a que expanden el volumen de líquido extracelular, pueden precipitar un edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca o congestión pulmonar, hipertensión arterial e incrementar el riesgo de hemorragia cerebral después de neurocirugía.

Causan además desequilibrios hidroelectrolíticos, sobre todo hiponatremia con sus síntomas asociados: cefalea, náuseas y vómitos. Pueden provocar también acidosis, reacciones de hipersensibilidad (escalofríos, fiebre, urticaria), dolor torácico, mareos, alteraciones visuales, la extravasación puede producir edema, necrosis cutánea, tromboflebitis; raramente, insuficiencia renal aguda (dosis altas). Su uso excesivo conduce a deshidratación celular e hipernatremia.

En general, están contraindicados en personas con anuria debida a nefropatía grave, en la insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar, deshidratación severa y en la hemorragia intracraneal activa.

Interacciones. El manitol no se debe administrar por la misma vía intravenosa empleada para reponer sangre entera porque produce aglutinación y crenación de los eritrocitos; por el mismo motivo debe infundirse lentamente, especialmente en pacientes con drepanocitosis (anemia falciforme o sickleemia).

Vías de administración y formas de presentación. El manitol se usa por vía endovenosa exclusivamente. Se presenta en ampulas de 5 g/20 mL y en frascos al 20 %/250 mL.

Diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica

La acetazolamida es el prototipo de los medicamentos inhibidores de la anhidrasa carbónica (AC), cuya utilidad como diurético es muy limitada, pero ha sido importante en el estudio de la fisiología y farmacología renales y en el tratamiento de patologías oculares como el glaucoma. Los 3 compuestos de este grupo son derivados de las sulfonamidas.

Se administra por vía sistémica, como adyuvante en el glaucoma de ángulo abierto crónico, que no responde al tratamiento con antiglaucomatosos aplicados por vía tópica. También se administra como parte del tratamiento urgente de un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado; no obstante, no se recomienda en el glaucoma de ángulo cerrado crónico pues puede enmascarar el deterioro de la enfermedad.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. La acetazolamida, inhibe la AC a nivel renal y ocular. Como resultado de la inhibición de esta enzima en el túbulo proximal, aumenta la excreción urinaria de bicarbonato, lo que eleva el pH urinario hasta 8 y puede provocar una acidosis metabólica; además aumentan la excreción de fosfatos, sin embargo, estos efectos son autolimitados. También disminuyen el FSR y la filtración glomerular.

Al inhibir la anhidrasa carbónica en el ojo, disminuye la producción de humor acuoso y reduce la presión intraocular.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. Como derivados de las sulfonamidas, pueden producir depresión de la médula ósea, toxicidad cutánea y reacciones alérgicas en pacientes alérgicos a las sulfonamidas. Con frecuencia se observa somnolencia, parestesias en cara y extremidades, diarreas, disgeusia, miopía transitoria, tinnitus y poliuria. Ocasionalmente producen fatiga, depresión mental, litiasis renal, molestias gastrointestinales. Son raras la acidosis metabólica, hipopotasemia, íctero, encefalopatía hepática (convulsiones), cefalea, reacciones alérgicas y fotosensibilidad.

No se recomienda habitualmente el tratamiento prolongado con acetazolamida, pero si el tratamiento es necesario, se debe vigilar el recuento de células hemáticas y la concentración de electrolitos plasmáticos.

Están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la acetazolamida, sulfonamidas y tiazidas.

Interacciones. La acetazolamida administrada con fenitoína, produce osteomalacia; asimismo junto a la metenamina, antagoniza la acción antibacteriana de esta última. Si se administra con quinidina, procainamida o salicilatos, aumenta la acción y toxicidad de estos; también aumenta la toxicidad de los digitálicos si se mezcla con ellos.

Vías de administración y formas de presentación. En el tratamiento del glaucoma agudo congestivo pueden usarse las vías endovenosa, intramuscular u oral. En el glaucoma crónico simple se emplea la vía oral.

La acetazolamida se presenta en tabletas de 250 mg para la vía oral y en bulbos de 500 mg para la vía parenteral.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Este grupo terapéutico constituye la piedra angular del tratamiento de la IC en todas sus fases de severidad, aún en la disfunción ventricular asintomática, siempre y cuando no estén contraindicados.

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 hipertensión arterial.

En la actualidad se han sintetizado una gran cantidad de compuestos del grupo con propiedades farmacológicas similares, sin embargo, de todos ellos sólo seis compuestos (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril y trandolapril) han sido aprobados para el tratamiento de la IC.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción. Los IECA producen vasodilatación arteriolar y consecuentemente disminución de la RVP y de la poscarga, mejorando el vaciamiento ventricular y aumentando el gasto cardíaco. Además producen venodilatación y aumento de la capacitancia venosa, con lo que disminuye la presión de llenado de aurícula y ventrículo izquierdos y consecuentemente la precarga. Aumentan el FSR y la excreción de sodio y agua por el riñón. Todas estas acciones hemodinámicas contribuyen a mejorar la tolerancia al ejercicio.

El tratamiento a largo plazo, luego del infarto del miocardio, impide la remodelación ventricular, la cual inicialmente ayuda a preservar la función cardíaca y la presión del ventrículo izquierdo. Pero si este proceso continúa, puede conducir a dilatación adicional e

hipertrofia, disminuyendo la función sistólica y diastólica e iniciando 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.

El mecanismo por el cual los IECA realizan estas acciones es mediante la inhibición de la producción de angiotensina II, potente vasoconstrictor que favorece la retención de agua y sal, mediante la estimulación de la liberación de aldosterona y estimula además el factor de crecimiento del músculo liso y del músculo cardíaco. Además, los IECA paralelamente inhiben la degradación de la bradiquinina, sustancia vasodilatadora, cuyos efectos beneficiosos se asocian a la liberación de prostaciclina y óxido nítrico del endotelio vascular. Todo esto contribuye a las acciones hemodinámicas positivas de los IECA. El aumento de los niveles de bradiquinina limita el tratamiento en algunos casos debido a la aparición de tos seca en los pacientes.

En la Fig. 12.3 se muestra el sitio de acción de los IECA dentro del SRAA.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. El efecto adverso más común de los IECA es la tos seca persistente, la cual se considera un efecto colateral ya que se relaciona con la acumulación de bradiquinina en los pulmones. 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.

La hipotensión postural es otro efecto adverso frecuente, sobre todo relacionado con la primera dosis, particularmente en pacientes que han sufrido depleción de volumen e hiponatremia por el uso de diuréticos.

Debido a que durante el tratamiento crónico con IECA disminuye el nivel de aldosterona, pudiera producirse hiperpotasemia. Otros efectos adversos que pueden presentarse durante el tratamiento son la cefalea, la disgeusia, la trombocitopenia, las reacciones alérgicas que van desde el rash cutáneo hasta el edema de la glotis y el edema angioneurótico; poco frecuente pero grave, más común en pacientes de la raza negra (Fig. 12.4 a y 12.4 b). También puede producir impotencia y el daño de la función renal con aumento del BUN. 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.

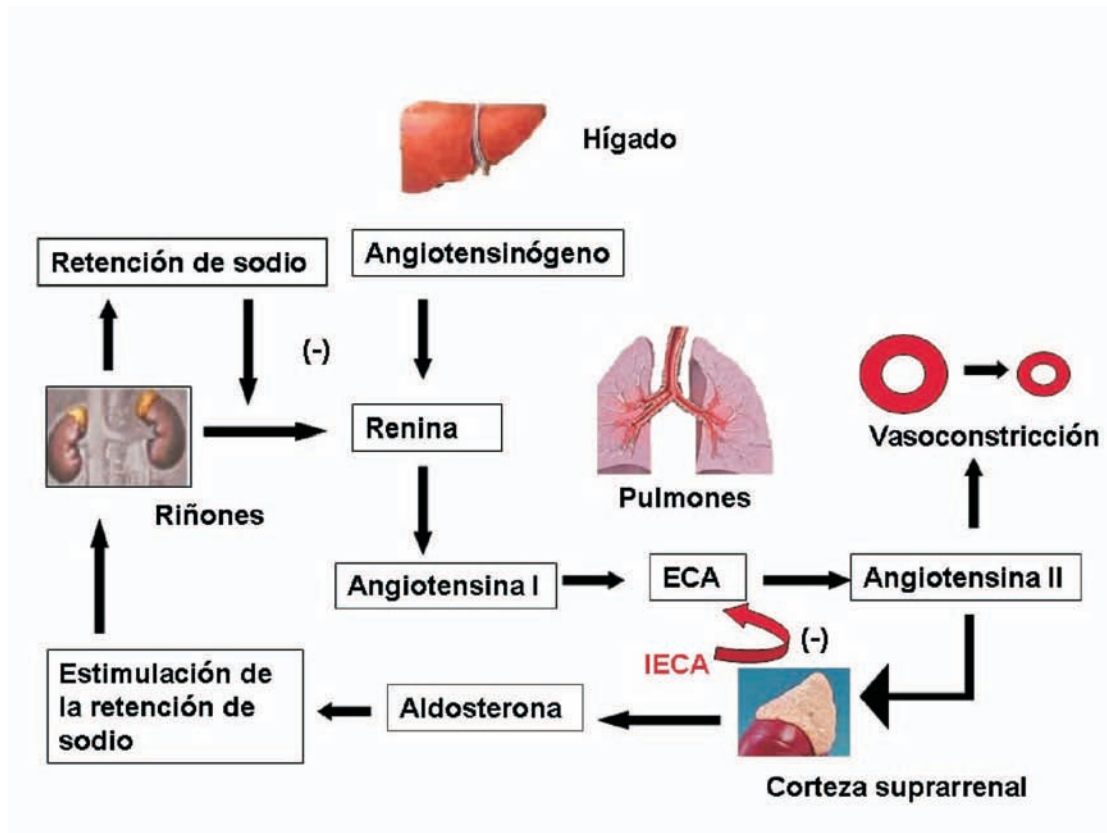


Fig. 12.3. Presencia del sistema renina angiotensina en diversos órganos y sitio de acción de los IECA.



Fig. 12.4. a y b. Edema angioneurótico secundario al uso de IECA.

Se debe tener precaución en los pacientes con depleción hidrosalina, alteración de la función hepática o renal, pacientes bajo tratamiento de diálisis, con estenosis de la arteria renal, ancianos, pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, con cardiopatía isquémica, con enfermedad cerebrovascular o que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente. La función renal y el potasio sérico deben ser monitoreados en diabéticos. En el primer trimestre del embarazo se clasifican categoría C. En la lactancia debe existir una buena relación beneficio/riesgo para su empleo. Deberán discontinuarse inmediatamente si aparece edema angioneurótico o edema de la glotis.

Se consideran contraindicaciones al uso de IECA los antecedentes de edema angioneurótico por estos, la insuficiencia renal anúrica, el 2do. y 3er. trimestre del embarazo (categoría D), el aumento excesivo de las concentraciones de creatinina sérica o potasio y la estenosis bilateral de la arteria renal.

Interacciones. IECA administrados con suplementos de potasio o con diuréticos ahorradores de este último, producen hiperpotasemia. Cuando interactúan con diuréticos, otros antihipertensivos (simpaticolíticos) o anestésicos generales, pueden originar hipotensión marcada.

IECA más antiinflamatorios no esteroideos (AINE), disminuyen las acciones de los primeros y aumentan el riesgo de insuficiencia renal. Además, aumentan las concentraciones y efectos tóxicos del litio si se administran con sales de litio.

Vías de administración y formas de presentación. No se aconseja el uso de IECA por vía endovenosa, aún en pacientes que han sufrido infarto del miocardio, pues se ha visto que la administración por esta vía conlleva el riesgo de hipotensión. Por lo tanto, la vía de administración recomendada en la mayoría de los casos es la oral. En la tabla 12.3 se muestra la presentación de los IECA señalados anteriormente.

Tabla 12.3. Presentación de los IECA usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Fármaco	Presentación (mg)
Captopril	Tabletas: 12,5; 25; 50 y 100
Enalapril	Tabletas: 2,5; 5; 10 y 20
Lisinopril	Tabletas: 2,5; 5; 10; 20; 30 y 40
Quinapril	Tabletas: 5; 10; 20 y 40
Perindopril	Tabletas: 2; 4 y 8
Ramipril	Cápsulas: 1,25; 2,5; 5 y 10
Trandolapril	Tabletas: 1; 2 y 4

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación: signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.
- Preguntar antecedentes patológicos o condiciones que limiten la indicación de los IECA: ancianos, embarazadas, pacientes con hipovolemia, hipotensión o deshidratación, con alteración de la función hepática o renal, con estenosis bilateral de la arteria renal, antecedentes de edema angioneurótico por IECA, si el paciente está tomando diuréticos especialmente ahorradores de potasio, o AINE, o suplementos de potasio.
- Verificar conocimientos y recursos del paciente y dificultades para la vía de administración.
- Indagar factores fisiológicos (visuales, alteraciones de la memoria, etc. por edad avanzada, gestación), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, ingresos del paciente) que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.
- Verificar función renal antes de iniciar el tratamiento.
- Comprobar TA antes de administrar el medicamento.
- Verificar que se hayan suspendido otras medicaciones que puedan contribuir a una disminución excesiva de la TA al iniciar el tratamiento con IECA.

Intervención

- Administrar el fármaco a la dosis establecida con el estómago vacío, 1 h antes de las comidas (su absorción disminuye con los alimentos).
- Supervisar que no ocurra una disminución excesiva de la TA.
- Mantener al paciente sentado o acostado 2-4 h después de la primera dosis.
- Monitorear electrolitos (sodio y potasio) durante el tratamiento.
- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Comunicarle al paciente que el tratamiento con IECA puede producir efectos adversos como tos y alteraciones del gusto. Estas últimas generalmente desaparecen en 2-3 meses, pero pueden ser la causa de pérdida de peso.

- Enfatizar la importancia de la adhesión al tratamiento y de reportar la aparición de efectos adversos al prescriptor, así como de la sospecha de embarazo.
- Advertir al paciente de no suspender bruscamente el tratamiento.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente con su médico y debe evitar el consumo de alcohol.

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado.
- Evaluar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Notificar rápidamente al médico si el paciente refiere ardor o dolor de garganta (indicación de posible neutropenia o agranulocitosis), reacciones alérgicas (rash, angioedema, anafilaxia), complicaciones potenciales: pancreatitis, síntomas de hiperpotasemia (arritmias, debilidad, confusión).
- Realizar leucograma con diferencial, cada mes, durante los primeros 3-6 meses y luego periódicamente.
- Hacer determinaciones periódicas de proteína en orina, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina para verificar presencia de enfermedad renal. Reevaluar el tratamiento si la proteinuria es mayor de 1 g/d o aumentan los niveles de creatinina y BUN.
- Verificar respuesta clínica o efecto terapéutico.

Digoxina

- Aumenta el gasto cardíaco.
- Mejora los síntomas.
- Aumenta la tolerancia al ejercicio.
- Reduce la frecuencia de hospitalización.
- No reduce la mortalidad.

El uso de digitálicos se recomienda particularmente en pacientes con IC y fibrilación auricular. La digoxina es la más usada de este grupo y se ha comprobado que aunque no reduce la mortalidad en pacientes con IC, produce una mejoría hemodinámica y de la tolerancia al ejercicio, alivia la sintomatología y disminuye el riesgo de hospitalización. Está indicada en pacientes con fibrilación auricular y los que permanecen sintomáticos, a pesar del tratamiento con un IECA, un diurético y un bloqueador beta adrenérgico adecuado. Otro digitálico usado con menor frecuencia, debido a

la mayor incidencia de intoxicación que produce, es la digitoxina.

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas. Los digitálicos producen 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 aumenta la concentración de calcio intracelular 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 (efecto inotrope positivo) con lo cual aumenta el gasto cardíaco, disminuye el tamaño del corazón y la presión pulmonar (Fig. 12.5).

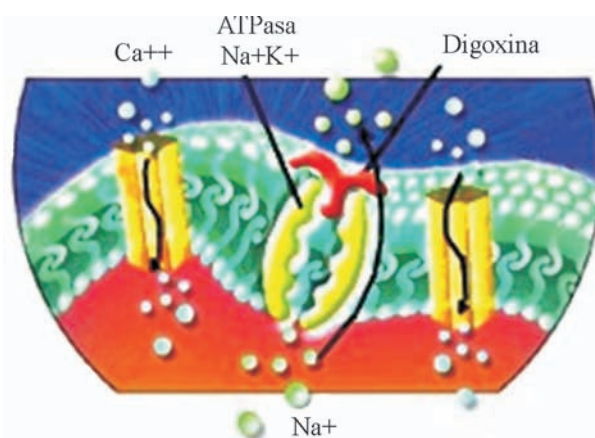


Fig. 12.5. La digoxina bloquea la ATPasa sodio-potasio, dependiente de la célula cardíaca, aumentando la concentración de calcio intracelular.

Además, disminuyen la frecuencia cardíaca (cronotropismo negativo) y la velocidad de conducción aurículoventricular (dromotropismo negativo). Alteran el automatismo cardíaco y producen cambios típicos en el electrocardiograma (cubeta digitálica). En la insuficiencia cardíaca leve, la digoxina inhibe el sistema nervioso simpático y produce vasodilatación arterial. También mejora el flujo sanguíneo renal, lo que permite reducir la dosis de diuréticos. En el cuadro 12.1 se resumen las acciones farmacológicas de los digitálicos.

Efectos indeseables, precauciones y contraindicaciones. La digoxina, al igual que todos los glucósidos digitálicos tiene un estrecho margen de seguridad. Ello quiere decir que la concentración terapéutica y la tóxica están muy próximas.

Cuadro 12.1. Acciones farmacológicas de los digitálicos.

Contractilidad: aumenta.
 Frecuencia cardíaca: disminuye.
 Automatismo: aumenta.
 Conductibilidad: disminuye la conducción A-V.
 Excitabilidad: disminuye.
 Gasto cardíaco: aumenta.
 Resistencia arterial periférica: disminuye.
 Diuresis: aumenta.
 Presión venosa central: disminuye.
 Presión capilar pulmonar: disminuye.
 Presión diastólica ventricular: disminuye.

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 están 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 precipitado por la hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos.

Otras manifestaciones de toxicidad digitálica incluyen náuseas, vómitos, anorexia (ésta casi siempre es el primer signo de intoxicación), diarreas, cefalea, confusión, astenia, ambliopía, discromatopsia, diplopia, visión borrosa y raramente xeroftalmia. En los niños, las arritmias son el signo inicial de toxicidad digitálica.

De presentarse cualquiera de éstas manifestaciones se debe suspender el digitálico y el médico indicará otras medidas que dependerán del estado del paciente.

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 electrolitos 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.

Interacciones. El riesgo de intoxicación digitálica aumenta con medicamentos que eliminan potasio (diuréticos, anfotericina B, corticosteroides), con otros

que aumentan los niveles de digoxina (macrólidos, tetraciclinas, amiodarona, quinidina, verapamil, indometacina, itraconazol, alprazolam, espironolactona), con fármacos que disminuyen la motilidad gastrointestinal (propantelina, difenoxilato), con antagonistas tiroideos y con medicamentos que disminuyen la función renal.

Los niveles de digoxina disminuyen con hormonas tiroideas, antiácidos, caolínpectina, colestiramina, rifampicina, sulfazalacina, 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.

Vías de administración y formas de presentación. En los casos que lo requieran se emplea tratamiento por vía parenteral endovenosa, administrando una dosis de ataque. Luego de esta dosis de carga se administrará la dosis de mantenimiento por vía oral. En pacientes con disminución de la función renal se requieren dosis menores; los ancianos raramente necesitan más de 0,125 mg/d. La digoxina para vía oral se presenta en tabletas de 0,25 mg y en elixir para uso pediátrico que contiene 0,05 mg/mL; para la vía parenteral se presenta en ampulas de 0,25 mg/mL que contienen 2 mL.

PAE**Valoración**

- Verificar el motivo de la indicación: signos y síntomas de insuficiencia cardíaca de grado III y IV, con ritmo sinusal o de cualquier grado con fibrilación auricular.
- Preguntar antecedentes patológicos o estados que limiten el uso de digoxina: edad avanzada (debe ajustarse la dosis), bradicardia significativa antes de iniciar el tratamiento (FC < 55 latidos/min), pacientes con marcapasos eléctricos, bloqueo aurículoventricular de II y III grado, enfermedad del seno y síndrome de Wolf-Parkinson-White, arritmias, miocardiopatías, alteraciones de los niveles de potasio, magnesio y sodio, o insuficiencia renal (creatinina > 2,5 mg/dL). Uso de fármacos que pueden aumentar el riesgo de intoxicación digitálica: diuréticos, verapamil, amiodarona.

- Verificar conocimientos, recursos del paciente y dificultades para el cumplimiento del tratamiento.
- Indagar factores fisiológicos (gestación, edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional) del paciente, que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Monitorear la frecuencia cardiaca durante el tratamiento.
- Administrar a una velocidad de 0,25 mg/min si se requiere el uso de la vía e.v.
- Administrar profundamente en grandes músculos y seguido de masajes si se utiliza la vía i.m., se debe tener en cuenta que por esta vía la absorción es errática e impredecible, además de resultar dolorosa para el paciente.
- Evitar la administración de preparaciones orales de digoxina con alimentos que contengan alto contenido en fibras, pues esto disminuye la absorción del medicamento.
- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Asesorar al paciente de tomar los digitálicos a la misma hora todos los días.
- Orientar que no deben saltarse dosis ni administrarlas dobles, si se ha olvidado tomar el medicamento.
- Orientar que el medicamento se debe tomar 1-2 h antes de las comidas.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente con su médico.
- Enseñar al paciente a tomarse el pulso y hacerlo siempre antes de cada dosis del medicamento. Si el pulso es inferior a 60 latidos/min no deberá tomarlo y notificarlo a su médico.
- Enseñar al paciente los signos y síntomas de intoxicación digitálica (enlentecimiento de la frecuencia cardiaca, anorexia, diarreas, náuseas y vómitos, cefalea, inquietud, alteraciones visuales).

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado.
- Evaluar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Notificar rápido al médico si aparecen síntomas de hipopotasemia como somnolencia, disminución del

peristaltismo, depresión mental, parestesias, debilidad muscular, hiporreflexia, poliuria y anorexia. Esta última es casi siempre el primer signo de intoxicación. 2 días después se presentan las náuseas, vómitos, dolores abdominales y sialorrea.

- Suspender el digitálico si ocurre toxicidad cardiaca: arritmias auriculares y/o ventriculares, bloqueo cardiaco. Tener presente el estrecho margen de seguridad de estos medicamentos.
- Monitorear ingresos y pérdidas. La excreción renal disminuida o retardada de los digitálicos puede ser causa de intoxicación. Chequear el peso corporal diariamente para monitorear las alteraciones del balance hídrico.

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 del 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 cardiaca y la hipertrofia, indirectamente, mediante 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.

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas en la IC. El bloqueo farmacológico de los receptores β -adrenérgicos inhibe los efectos perjudiciales de la sobreestimulación simpática. Esto constituye la base farmacológica del uso de betabloqueadores en el tratamiento de la IC.

Los betabloqueadores se han usado por más de dos 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 cardiaca, 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.

Varios fármacos bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos, todos carentes de actividad simpático-mimética intrínseca, han demostrado su eficacia, como

el carvedilol, el bisoprolol y el metoprolol. Este efecto beneficioso sobre la morbimortalidad es dosis-dependiente. Además, enlentecen la progresión de la enfermedad y son capaces de reducir la mortalidad entre un 32 y un 65 %.

El carvedilol añade una acción vasodilatadora por bloqueo α_1 -adrenérgico, además de poseer un efecto antioxidante que interfiere con la aterogénesis y con el proceso de remodelado y muerte celular, con lo que pudiera ser preferible a los betabloqueadores selectivos.

Características comunes de los betabloqueadores usados en la IC:

- Carecen de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI).
- Sus efectos son dosis dependientes.
- Producen un aumento progresivo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).
- Enlentecen la progresión de la enfermedad.
- Reducen la mortalidad (entre un 32 y un 65 %).
- Los beneficios sobre la IC son independientes de si la etiología es isquémica o no isquémica.

Contraindicaciones. 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. No deben emplearse en pacientes con cuadros de insuficiencia cardiaca aguda, tampoco en los que estén en unidades de cuidados intensivos con insuficiencia cardiaca refractaria o con soporte inotrópico endovenoso.

Otras características de este grupo serán estudiadas en el tema de "Fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial".

En la tabla 12.4 aparecen las formas de presentación de los betabloqueadores empleados en el tratamiento de la IC.

Tabla 12.4. Presentación de betabloqueadores usados en la IC.

Fármaco	Presentación (mg)
Carvedilol	Tabletas: 6,25; 12,5 y 25
Metoprolol	Tabletas: 50 y 100
Bisoprolol fumarato	Tabletas: 5 y 10

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación: signos y síntomas de insuficiencia cardiaca sintomática clase II-III de la NYHA.
- Preguntar antecedentes patológicos o estados que limiten el uso de betabloqueadores: asma bronquial, broncoespasmo o EPOC, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus, bloqueo cardíaco de II-III grados, bradicardia (FC <60 latidos/min), depresión mental, etc.
- Verificar conocimientos, recursos del paciente y dificultades para el cumplimiento del tratamiento.
- Indagar factores fisiológicos (edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional) del paciente, que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Administrar el medicamento en los horarios y dosis establecidas, si se usa la vía oral tener en cuenta si el medicamento que se va a administrar aumenta o disminuye su absorción con los alimentos.
- Verificar que se inicie el tratamiento con bajas dosis, las cuales se aumentan progresivamente a intervalos no menores de 2 semanas hasta alcanzar la dosis óptima tolerada por el paciente.
- Monitorear la TA y FC durante el tratamiento.
- Explicar todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento para lograr un mejor control de la misma.
- Instruir al paciente para que se tome el pulso antes de cada dosis. No tomar el medicamento si el pulso es inferior a 60 latidos/min.
- Recomendar al paciente de no alterar el régimen terapéutico.
- Advertir que no debe utilizar otros medicamentos sin consultar previamente con su médico.
- Informar de que no debe suspender el tratamiento bruscamente para evitar el síndrome de retirada (ver delante).

Evaluación

- Comprobar incumplimiento o manejo inadecuado.
- Evaluar y notificar si aparecen efectos adversos.
- Notificar rápido al médico si aparece bradicardia (pulso inferior a 60 latidos/min) o bloqueo cardíaco.

Tener presente el estrecho margen de seguridad de estos medicamentos.

- En los pacientes con tratamiento digitálico concomitante, suspender el digitálico si ocurre toxicidad cardiaca: arritmias auriculares y/o ventriculares, bloqueo cardiaco.

Medicamentos alternativos en la insuficiencia cardiaca

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 en un 25-30 %, una mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la tolerancia al ejercicio, sin efectos sobre la tasa de hospitalizaciones ni la frecuencia cardiaca. 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, no obstante, se reserva para aquellos pacientes con contraindicaciones o intolerancia a éstos. Otra opción para estos pacientes sería el uso de ARA II en sustitución de IECA. No existen evidencias de que los nitratos o la hidralazina en monoterapia aporten beneficio alguno en la IC.

Efectos de la hidralazina en la IC. Es un vasodilatador arteriolar directo, por lo que disminuye la RVP y con esto reduce la poscarga. Consecuentemente, aumenta el gasto cardiaco. Además, la hidralazina también ejerce una acción inotrópica positiva moderada directa en el miocardio. Debido a sus escasos efectos sobre la capacitancia venosa, es más eficaz cuando se combina con medicamentos venodilatadores como los nitratos orgánicos.

Otras características farmacológicas de este fármaco se estudiarán en el tema de "Medicamentos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial".

Nitratos en la IC:

- Nitroprusiato de sodio: se emplea en unidades de cuidados intensivos en el tratamiento de la IC descompensada aguda, pues debido a su acción vasodilatadora arterial y venosa reduce, tanto la

poscarga, como la precarga, mejorando el gasto cardiaco y disminuyendo la presión de llenado ventricular. Además, aumenta el FSR y la filtración glomerular, mejorando la eficacia de los diuréticos. Su efecto indeseable más frecuente es la hipotensión. En pacientes con cardiopatía isquémica e IC puede aumentar la frecuencia de angina de pecho, por lo que en estos casos debe sustituirse por hidralazina + nitratos orgánicos (dinitrato de isosorbide o nitroglicerina).

- Nitratos orgánicos: por su efecto venodilatador aumentan la capacitancia venosa y disminuyen la precarga y las presiones de llenado ventriculares en la IC aguda (edema agudo del pulmón) y crónica. También reducen ligeramente la resistencia vascular pulmonar y sistémica y producen vasodilatación en los vasos coronarios, lo cual es beneficioso en pacientes con IC y cardiopatía isquémica. La tolerancia a los nitratos limita la eficacia de estos fármacos en la IC, por lo que se recomienda dejar un intervalo libre de nitratos durante el día (6-8 h), en dependencia de la hora en que se presenten los síntomas: uso nocturno en pacientes con ortopnea o disnea paroxística nocturna.

En el edema agudo del pulmón se usa la nitroglicerina por vía e.v. Durante su administración se debe vigilar estrechamente la hemodinámica del paciente. Para mayor seguridad debe administrarse mediante bomba de infusión, comenzando por la dosis mínima efectiva y al retirarla deberá reducirse la dosis poco a poco. Deben usarse frascos de cristal, pues el plástico adsorbe fácilmente la nitroglicerina. Otras características se estudiarán en el capítulo 14, "Fármacos utilizados en el tratamiento de las cardiopatías isquémicas".

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA 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 hipertensión arterial. En la actualidad existen 6 compuestos disponibles para esta indicación: losartán, valsartán, irbesartán,

candesartán, eprosartán y telmisartán, los que 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 ARA II. Todos son antagonistas selectivos para los receptores de la angiotensina AT1, carecen de actividad agonista en este receptor, son activos por vía oral y su biodisponibilidad se favorece por su estructura química no peptídica.

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas. Los ARA II se unen selectivamente a los receptores AT1, en algunos casos en forma competitiva, lo que 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.

Algunos datos 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 reduce la tensión de la pared ventricular. De esta forma se restablece el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio. Además, disminuyen la presión arterial media, la resistencia vascular sistémica y la resistencia vascular coronaria sin aumentar en forma refleja la frecuencia cardíaca. También disminuyen las concentraciones de noradrenalina circulante e inhiben la formación de aldosterona.

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 puede 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 antihiper-

tensivos. Hiperpotasemia con suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio.

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 2do. y 3er. trimestre del embarazo (categoría D).

Presentación. En la tabla 12.5 aparecen las diferentes presentaciones de los ARA II disponibles hasta el momento.

Tabla 12.5. Presentación de los ARA II usados en la insuficiencia cardíaca.

Fármaco	Presentación (mg)
Losartán potásico	Tabletas: 25, 50 y 100
Valsartán	Cápsulas: 80 y 160
Irbesartán	Tabletas 75, 150, y 300
Candesartán cilexetil	Tabletas 4, 8, 16 y 32
Telmisartán	Tabletas 40 y 80
Eprosartán	Tabletas 400 y 800

Amiodarona

Los pacientes con IC frecuentemente 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, es 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.

Cuando se usa amiodarona los efectos indeseables son: digestivos (náuseas, vómitos, anorexia), neurológicos (mareos, cefalea, vértigos, temblor, insomnio, debilidad muscular), cardíacos (bradicardia, bloqueo aurículo ventricular, insuficiencia cardíaca,

taquicardia ventricular), cutáneos (eritema, fotosensibilidad, pigmentación gris azulada de la piel), oculares (formación de depósitos corneales de lipofusina), pulmonares (neumonitis, fibrosis pulmonar), hepáticos (aumento de las enzimas, hepatitis, cirrosis), trastornos tiroideos. Por lo tanto, deben establecerse controles periódicos de la función pulmonar, hepática, tiroidea y ocular, así como controlar la función y ritmo cardiacos.

Deberá evitarse la exposición prolongada al sol y usar ropas protectoras o filtros solares. Presentación: tabletas de 200 mg de amiodarona HCl.

Anticoagulantes

La anticoagulación se ha recomendado en pacientes con notable depresión de la función del ventrículo izquierdo y dilatación cardiaca, trombo mural o antecedentes de eventos embólicos, sin embargo, en ausencia de resultados concluyentes derivados de ensayos clínicos, tales recomendaciones continúan siendo controversiales.

Bloqueadores de los canales 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 ni están relacionados con un aumento de la mortalidad en pacientes con IC. Aunque su uso rutinario en dicha afección 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 IC 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, 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 insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la administración intravenosa intermitente de alguno de estos fármacos (dobutamina, milrinona) puede producir un beneficio sintomático en algunos pacientes con insuficiencia cardiaca 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 insuficiencia cardiaca, incluso en estadios avanzados. Luego, la digoxina continúa siendo el único agente inotropo positivo de valor en el manejo 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 (quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaina, flecainida, mexiletina) no deben ser utilizados en pacientes con disfunción ventricular, excepto para el tratamiento inmediato de arritmias ventriculares graves refractarias a otros tratamientos.

En resumen, las peculiares características de esta enfermedad y en especial de su manejo terapéutico, hacen posible un beneficio adicional al tratamiento farmacológico si se suministra información clara al paciente acerca de su enfermedad, si se vigila la prescripción correcta de la medicación, si se controla exhaustivamente el cumplimiento terapéutico y dietético, y se educa al paciente y familiares para reconocer precozmente los síntomas de descompensación o de toxicidad farmacológica, con lo que se pueden evitar los reingresos hospitalarios.

Bibliografía

- ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary (2001). *J Am Coll Cardiol*, 38: 2101-13.
- Ariza Olarte, C. (2003): Intervención de enfermería al paciente con insuficiencia cardiaca congestiva. Facultad de Enfermería y Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. En línea. URL: <http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/tl247/tl247.htm>.
- Castro Beiras, A., J.A. Rodríguez Fernández, B. Aldamiz-Echeverría Iraurgi, S. Pereira Santelesforo, J. Caeiro Castelao, et al. (2005): Insuficiencia cardiaca: cuidado continuo. Guías, circuitos y educación del paciente. En línea. URL: <http://www.cardioatrio.com/libros/001/005.htm>.

- Davies, M.K., C.R. Gibbs y G.Y.H. Lip (2000): ABC of Heart Failure: Management: diuretics, ACE inhibitors and nitrates. *BMJ*, 320: 428-431.
- Futerman, L.G. y L. Lemberg (2001): Heart failure: update on treatment and prognosis. *Am J Crit Care*, 10 (4): 285-93.
- García Barreto, D. y A. Toruncha Chuckran (1997): Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc.*, 11 (1): 29-46.
- García Barreto, D. y A. Hernández Cañero (1999): Antagonistas de la angiotensina II. *Rev Cubana Cir Cardiovasc.*, 13 (2): 158-166.
- Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología, España (2005): Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida. En línea. URL: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=13078554.
- Hardman, J.G., L. E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds. (2001): Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés]. Editorial McGraw-Hill, México, 10^{ma} Ed, (2001), 2 tomos.
- Katzung, B.G., Parmley, W.W. (2007): Drugs Used in Heart Failure. En *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma} Edición, McGraw Hill-Lange, pp.201-215.
- Lonn, E. y R. McKelvie (2000): Regular Review: Drug treatment in heart failure. *BMJ*, 320: 1188-1192.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): *Mosby's Pharmacology in Nursing*. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Nieto Montesinos, M.J., Y. García Fernández y M.L. Atrio Padrón (2004): Plan de cuidados a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (I.C.C). *Rev Enferm Cardiol.*, 31: 23-25.
- Pradillo García, P. (2003): *Farmacología en Enfermería*. Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, 534 pp.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (2003): the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-72.



Capítulo 13

Fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial

Dr. Juan Antonio Furones Mourelle
Dra. María Aida Cruz Barrios

Se considera hipertenso a toda persona que presenta una cifra de presión arterial (PA) igual o superior a 140 mm de Hg de presión arterial sistólica y/o 90 mm de Hg de diastólica, en 2 o más mediciones realizadas correctamente.

La hipertensión arterial (HTA) tiene una alta prevalencia en el mundo, se estima que entre el 20 y 30 % de la población la padece. Es más frecuente en las áreas urbanas, en los hombres hasta la cuarta o quinta década de la vida y en los mayores de 60 años, donde predomina la hipertensión arterial sistólica aislada (PA sistólica ≥ 140 mm Hg y PA diastólica ≤ 90 mm Hg). En Cuba, la prevalencia se estima entre el 28 y el 32 % de la población adulta, por lo que constituye un importante problema de salud, al calcularse que más de tres millones de cubanos son hipertensos.

La HTA es el principal factor de riesgo vascular, especialmente para la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral y la insuficiencia renal. Es una enfermedad que exige un tratamiento mantenido para poder controlar la presión arterial. En la mayoría de los casos cursa de forma asintomática y el tratamiento es prolongado, lo que conduce a que el cumplimiento del mismo sea menor del 50 %. La HTA sin tratamiento tiene una elevada mortalidad y morbilidad a causa de las complicaciones debidas a las afectaciones de órganos diana como corazón, cerebro y riñón, entre otros.

Objetivos del tratamiento. El objetivo principal del tratamiento antihipertensivo no es en sí mismo reducir la presión arterial, sino disminuir la mortalidad y la morbilidad asociada al exceso de presión arterial

(cuadro13.1). En este sentido, el beneficio del tratamiento se centra en la capacidad de reducir la aparición de un episodio cerebrovascular, cardiovascular o renal en un individuo concreto o en una población determinada, mediante el descenso de la presión arterial. Para alcanzar este objetivo es imprescindible tratar todos los factores de riesgo asociados a la HTA, además de las cifras de PA elevadas.

Cuadro 13.1. Reducción relativa del riesgo en ensayos clínicos de tratamiento antihipertensivo comparado con placebo.

	Reducción del riesgo	p
Mortalidad		
Global	- 14 %	< 0,01
Cardiovascular	- 21 %	< 0,001
Accidentes mortales o no		
ECV	- 42 %	< 0,001
Coronarios	- 14 %	< 0,01

Tipos de tratamientos. La terapéutica antihipertensiva incluye el tratamiento no farmacológico y el farmacológico. Las medidas no farmacológicas, dirigidas a cambiar el estilo de vida, deben ser cumplidas por todos los hipertensos, estas medidas son eficaces para reducir, tanto la PA como el riesgo cardiovascular y se resumen en el cuadro 13.2. La decisión para implementar el tratamiento farmacológico está basada en el nivel de elevación de la PA y en el riesgo cardiovascular total, según se expone en la tabla 13.1.

Cuadro 13.2. Medidas no farmacológicas en la hipertensión arterial.

Reducen la presión arterial

Reducción de peso: mantener un índice de masa corporal entre 20-25 kg/m².

Restricción del consumo de sal: < 6 g/d.

Realizar ejercicios físicos: al menos 5 días a la semana, aeróbicos, caminar rápido 30-45 min.

Dieta adecuada: consumir frutas, vegetales, productos lácteos desnatados, alimentos sin grasa (sobre todo saturada).

Limitar o evitar el consumo de alcohol.

Reduce, además, el riesgo cardiovascular: abandono del tabaco.

Tabla 13.1. Conducta terapéutica según categoría de riesgo y nivel de presión arterial.

PA (mmHg)	Presencia de factores de riesgo y/o enfermedades previas		
	Bajo	Mediano	Alto
Normal/alta (130-139/85-89)	Cambio de estilos de vida	Cambio de estilos de vida	Tratamiento farmacológico y cambio de estilos de vida
Estadio 1 (140-159/90-99)	Cambio de estilos de vida (3 a 12 meses)	Cambio de estilos de vida (por 3 meses)	Tratamiento farmacológico y cambio de estilos de vida
Estadíos 2,3 (160/100 y más)	Tratamiento farmacológico y cambio de estilos de vida	Tratamiento farmacológico y cambio de estilos de vida	Tratamiento farmacológico y cambio de estilos de vida

Bajo riesgo: no factor de riesgo, no daño de órgano diana, no enfermedad cardiovascular.

Mediano riesgo: 1 o más factores de riesgos (no diabetes), no daño órgano diana, no enfermedad cardiovascular.

Alto riesgo: daño de órgano diana o enfermedad cardiovascular y/o diabetes. Con o sin factores de riesgo.

Mecanismos de control de la presión arterial.

La PA es el producto del gasto cardiaco (GC) por la resistencia vascular periférica (RVP). A su vez, estos parámetros fisiológicos dependen de la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico y el volumen sanguíneo circulante y son controlados por dos mecanismos que se superponen, los barorreflejos y el sistema renina angiotensina aldosterona.

Los barorreflejos involucran al sistema nervioso simpático y son los responsables de las regulaciones rápidas de la PA.

El sistema renina angiotensina aldosterona controla la PA, de manera prolongada, al regular el volumen sanguíneo circulante. El riñón responde a la disminución de la PA con liberación de renina, por estimulación de receptores beta adrenérgicos, enzima que interviene en la síntesis de 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 del volumen sanguíneo circulante y de la PA.

La mayoría de los medicamentos antihipertensivos actúan disminuyendo el GC y/o la RVP (Fig. 13.1).

Los diuréticos son los únicos que depletan el volumen plasmático. Estos efectos hemodinámicos se logran por diferentes acciones farmacodinámicas, por ello estos fármacos se clasifican según su mecanismo de acción (Fig. 13.2)

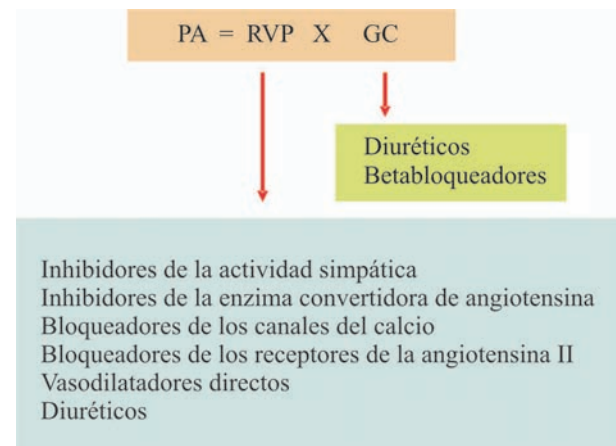


Fig. 13.1. Sitios de acción de los medicamentos antihipertensivos sobre las determinantes hemodinámicas principales de la PA.

Tratamiento farmacológico. Actualmente se considera que los 5 grupos farmacológicos

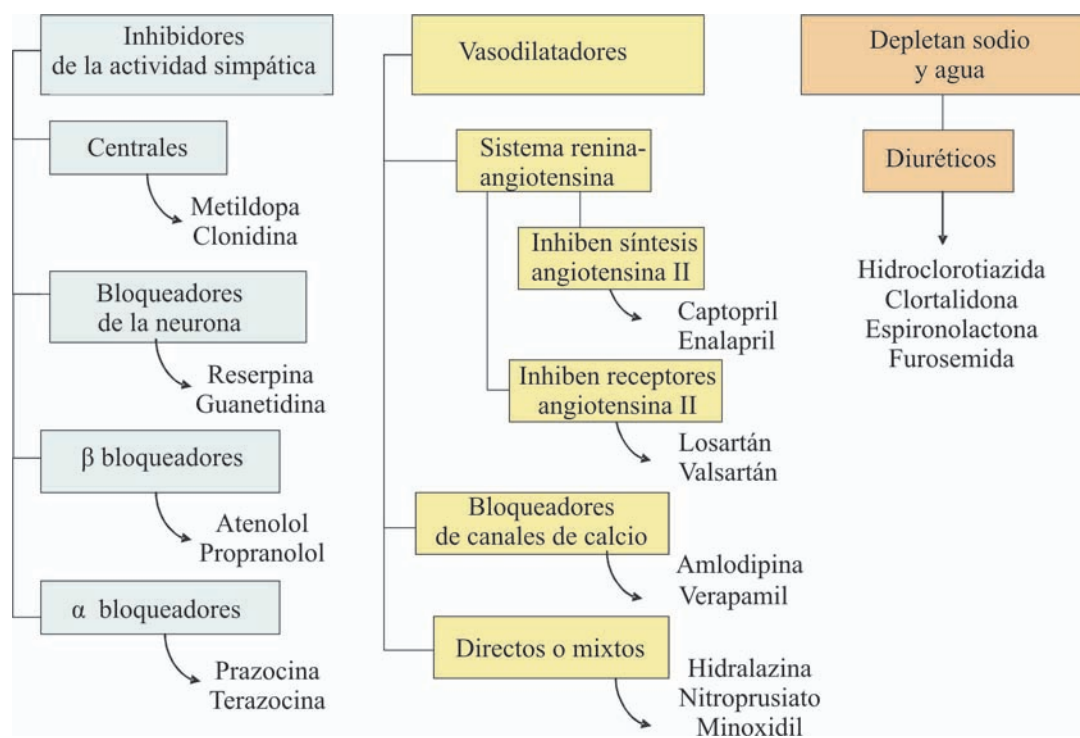


Fig. 13.2. Medicamentos antihipertensivos según mecanismo de acción.

principales para el tratamiento de la HTA son: diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores para la angiotensina II (ARA II). Estos grupos son los que han demostrado reducir, tanto las cifras de PA, como la mortalidad en esta enfermedad. Otros menos empleados son los alfa-bloqueadores, los inhibidores simpáticos centrales y periféricos, así como los vasodilatadores directos, pues no hay pruebas de que reduzcan la mortalidad como los primeros.

Para reducir la morbilidad y la mortalidad, se ha demostrado que no existen diferencias importantes entre IECA, bloqueadores de los canales de calcio, ARA II y el tratamiento clásico con diuréticos y betabloqueadores, aunque sí pueden detectarse algunas en formas específicas de la enfermedad cardiovascular. Así, la prevención de la enfermedad cerebro vascular es algo más eficaz con bloqueadores de los canales de calcio y algo menos con IECA y el fenómeno contrario se observa en la prevención de la enfermedad coronaria. Por su parte, los ARA II muestran mejores resultados en la protección de la enfermedad cerebro vascular que los betabloqueadores en hipertensos con hipertrofia ventricular y además, son claramente superiores a diuréticos, betabloqueadores y bloqueadores de los

canales de calcio en la progresión del daño renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatías. Por tanto, las principales guías de tratamiento de la HTA han establecido que cualquiera de los medicamentos pertenecientes a los 5 grupos principales antes mencionados, pueden ser válidos para iniciar el tratamiento antihipertensivo.

La selección del fármaco será individualizada según las características clínicas de cada paciente y se basará en sus indicaciones y contraindicaciones, según las enfermedades concomitantes, ya sean trastornos clínicos o factores de riesgo asociados o enfermedades coincidentes (cuadro 13.3).

Debe tenerse en cuenta que para conseguir una reducción adecuada de la PA, muchas veces es necesaria la asociación de más de un fármaco antihipertensivo en los pacientes. Los fármacos elegidos se administrarán inicialmente a dosis bajas y éstas se elevarán gradualmente, según las cifras de PA. Los que puedan administrarse en una dosis única diaria garantizan el cumplimiento del tratamiento.

En la tabla 13.2 se señalan algunos de los medicamentos antihipertensivos disponibles en el mundo, así como los principales efectos adversos que caracterizan a cada grupo y en la tabla 13.3 se resumen posibles interacciones con otros medicamentos de uso frecuente.

Cuadro 13.3. Selección de grupos farmacológicos en la HTA según condiciones asociadas.

	Indicación principal	Otra indicación	No indicar
Diuréticos	Insuficiencia cardiaca, HTA sistólica, ancianos	Diabetes mellitus	Gota
Beta bloqueadores	Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca*, arritmias cardíacas	Hipertiroidismo, migraña	Asma, EPOC, bloqueo AV de 2-3 grado
IECA	Insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio, diabetes mellitus, nefropatías, prevención secundaria de enfermedad cerebrovascular	Insuficiencia renal de causa no diabética Proteinuria	Estenosis bilateral arteria renal, embarazo, hiperpotasemia
Bloqueadores de los canales del calcio	Cardiopatía isquémica, HTA sistólica, ancianos	Arteriopatía periférica, fibrilación auricular**	Bloqueo AV de 2-3 grado**
ARA II	Nefropatía diabética, intolerancia a IECA	Infarto del miocardio Insuficiencia cardiaca o renal, proteinuria	Estenosis bilateral arteria renal, embarazo, hiperpotasemia
* Carvedilol, bisoprolol, metoprolol ** Verapamilo, diltiazem			

Tabla 13.2. Medicamentos antihipertensivos y efectos adversos característicos del grupo.

Grupo farmacológico	Medicamento	Efectos adversos
Diuréticos	Tiazidas: clortalidona hidroclorotiazida	Alteraciones hidroelectrolíticas
	Del Asa: furosemida Ahorradores de potasio: espironolactona Amilorida Triamterene	Hiperpotasemia
β- bloqueadores	Atenolol Propranolol Metoprolol Acebutolol Oxprenolol Bisoprolol	Broncoespasmo Insuficiencia cardíaca Bloqueo auriculoventricular
IECA	Captopril Enalapril Lisinopril Fosinopril Perindopril Quinapril Ramipril	Tos Hipotensión arterial Hiperpotasemia Angioedema
ARA II	Losartan Valsartan Candesartan Irbesartan	Hipotensión arterial Hiperpotasemia Angioedema

Continuación Tabla 13.2

Grupo farmacológico	Medicamento	Efectos adversos
Bloqueadores de los canales del calcio	Dihidropiridinas: Amlodipina Felodipina Nisoldipina Nifedipina Nicardipina	Cefalea Taquicardia Edemas periféricos
	No dihidropiridinas: Diltiazem Verapamilo	Bradicardia Bloqueo AV Insuficiencia cardíaca
Vasodilatadores directos	Hidralazina Nitroprusiato Diazóxido Minoxidil	Cefalea Taquicardia refleja
Agonistas α centrales	Metildopa Clonidina	Sedación, mareos, hipotensión ortostática
α bloqueadores	Prazosina Terazosina Doxazosina	Hipotensión postural (efecto de la primera dosis)
Antagonistas adrenérgicos periféricos	Guanetidina Reserpina	Sedación, depresión Hipotensión ortostática

Tabla 13.3. Interacciones medicamentosas de los antihipertensivos más empleados.

Medicamento	Asociado a	Efecto
Todos los antihipertensivos	Antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, ansiolíticos, hipnóticos, L-dopa	Aumenta el efecto hipotensor
	Esteroides, AINE, estrógenos	Disminuye el efecto hipotensor
Atenolol	Dobutamina, epinefrina	Antagonizan su efecto farmacológico
Propranolol	Verapamil, diltiazem, antiarrítmicos, digoxina Cimetidina, fluoxetina, clorpromacina	Aumento de efectos indeseables cardiovasculares Modifican sus concentraciones plasmáticas
Captopril Enalapril	Heparina, ciclosporina, diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, progestágenos AINE	Aumenta riesgo de hiperpotasemia Aumenta riesgo de daño renal
Clortalidona Hidroclorotiazida	Digoxina, amiodarona, esteroides Vitamina D, sales de calcio	Aumenta riesgo de hipopotasemia Aumenta riesgo de hipercalcemia
Verapamilo	Betabloqueadores, antiarrítmicos, itraconazol	Aumenta sus efectos indeseables cardiovasculares
	Digoxina, quinidina, teofilina y otros con metabolismo hepático	Aumenta sus concentraciones plasmáticas
Nifedipina	Digoxina, diltiazem Betabloqueadores	Aumenta las concentraciones plasmáticas Aumentan sus efectos adversos cardiovasculares
Losartán	Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio	Aumenta riesgo de hiperpotasemia

Diuréticos

Los diuréticos son los fármacos antihipertensivos más antiguos y siguen siendo uno de los grupos de mayor utilidad. Son eficaces, baratos y generalmente bien tolerados a dosis bajas. Además, son los de elección en las asociaciones de fármacos antihipertensivos.

Los más utilizados para el tratamiento de la HTA son las tiazidas y compuestos relacionados con éstas, como la clortalidona. También se emplean los diuréticos del asa y los ahorradores de potasio.

Acciones farmacológicas. Los efectos antihipertensivos iniciales de las tiazidas están relacionados con la depleción de volumen plasmático asociado a su efecto diurético y aparecen a las 2 a 3 semanas de iniciado el tratamiento por vía oral. Después de 4 a 8 semanas de administración continua, el gasto cardíaco se recupera por un aumento compensatorio de la actividad simpática, pero la PA 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 se producen en diferentes sitios de la nefrona. En general, todos 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 electrolitos provoca mayor excreción renal de agua y por ello, mayor volumen de orina.

Mecanismo de acción. Su acción antihipertensiva es consecuencia del efecto natriurético, que provoca una disminución del volumen plasmático y del gasto cardíaco. Además, las tiazidas disminuyen la resistencia vascular periférica, que es considerado el efecto más importante, porque el gasto cardíaco se recupera por la activación refleja del sistema renina angiotensina, como se explicó anteriormente.

Tanto las tiazidas, como los diuréticos del asa, inducen la síntesis de prostaglandinas renales. Estas prostaglandinas participan en los efectos renales de dichos fármacos.

En el cuadro 13.3 se describen algunas características farmacocinéticas importantes de los diuréticos, así como de otros medicamentos antihipertensivos más utilizados.

Efectos indeseables. Se conoce que las tiazidas pueden provocar hipopotasemia, hipotensión postural por depleción de volumen, hiponatremia, hipomagnesemia, alcalosis hipoclorémica, hiperglucemia, hiperuricemia, hipercalcemia, aumento del colesterol plasmático, alteraciones gastrointestinales como náuseas y constipación e impotencia. Sin embargo, muchos de estos efectos se asocian al empleo de dosis altas, con las dosis recomendadas en la actualidad (12,5-25 mg/d) la incidencia de efectos secundarios es pequeña. Otros efectos menos reportados son erupciones, fotosensibilidad, trombocitopenia, neutropenia, pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad.

Los diuréticos del asa comparten con las tiazidas muchos de estos efectos adversos. Producen frecuentemente hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, así como hipovolemia aguda, que se puede manifestar por hipotensión arterial, shock y arritmias cardíacas. Son menos frecuentes las náuseas y otras alteraciones gastrointestinales, hiperuricemia y gota, aumento del colesterol y los triglicéridos. Además, pueden provocar hipocalcemia. Más raramente pueden aparecer con su uso erupciones, fotosensibilidad, depresión de la médula ósea, pancreatitis con dosis altas y ototoxicidad, que es más frecuente por la vía parenteral y a altas dosis.

La hiperpotasemia es el efecto indeseable más importante de la espironolactona, por similitud estructural con las hormonas sexuales puede inducir ginecomastia e impotencia en hombres, así como irregularidades menstruales en la mujer, sobretodo cuando se administra a 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 el triamterene pueden provocar sequedad de la boca, alteraciones gastrointestinales, hiponatremia, fotosensibilidad y erupciones cutáneas. El uso del triamterene se ha asociado con litiasis renal.

En la tabla 13.4 se describen las precauciones a tener en cuenta con su administración, así como las contraindicaciones de los diuréticos.

Vías de administración. Se emplean todos por vía oral, la furosemida se utiliza también por vía endovenosa en el tratamiento de la emergencia hipertensiva.

Tabla 13.4. Contraindicaciones y precauciones de los diuréticos.

Contraindicaciones	Precauciones
Tiazidas	
Gota sintomática, enfermedad de Addison, alergia medicamentosa, Hipercalcemia	Hipopotasemia, diabetes mellitus, hiperuricemia, ancianos, alteración de la función renal y hepática.
Diuréticos del asa	
Estado precomatoso asociados a cirrosis hepática grave, falla renal con anuria	Embarazo, lactancia, diabetes mellitus, gota, enfermedades hepáticas, hipertrofia prostática
Ahorrradores de potasio	
Hiperpotasemia, insuficiencia renal, hiponatremia, enfermedad de Addison	Embarazo, lactancia, diabetes mellitus, ancianos, alteraciones hepática y renal, porfiria.

Betabloqueadores

Los betabloqueadores se emplean como antihipertensivos desde el inicio de los años setenta del siglo pasado, en la actualidad se dispone de más de 20 bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos, siendo el propranolol el prototipo del grupo.

Estos medicamentos también se emplean en las distintas formas clínicas de la cardiopatía isquémica y determinadas arritmias, entre otros usos terapéuticos.

Acciones farmacológicas. Al inicio del tratamiento, sus efectos sobre la PA dependen de una disminución del GC, mientras que con la administración a largo plazo éste se mantiene bajo y de forma gradual disminuye la resistencia vascular periférica. Además, producen bradicardia, poca retención de líquidos y no modifican el flujo sanguíneo renal.

Algunos, como el atenolol, metoprolol y acebutolol, entre otros, son bloqueadores beta cardiosselectivos, porque tienen mayor afinidad por los receptores β_1 cardíacos, que por los β_2 en bronquios; esto hace que tengan menos probabilidad de provocar broncoespasmo, así como insuficiencia vascular periférica, al no bloquear los receptores β_2 que median la vasodilatación periférica. Sin embargo, al elevar las dosis la selectividad se pierde, por tanto la especificidad del bloqueo de los receptores β_1 no es absoluta y se hace impredecible la respuesta en pacientes con estas enfermedades asociadas a la HTA.

Otros como el labetalol y el carvedilol poseen además efectos alfa bloqueadores, por lo que producen disminución de la resistencia vascular sin reducción del gasto cardíaco. El labetalol es útil en la mayoría de las emergencias hipertensivas.

El pindolol, el acebutolol y otros poseen actividad simpática intrínseca (ASI), estimulan el receptor (actividad agonista parcial) y a la vez bloquean el efecto de las catecolaminas endógenas, tienden a disminuir menos la frecuencia cardíaca y posiblemente causen menos enfriamiento de las extremidades.

Mecanismo de acción. Impiden la acción de las catecolaminas circulantes al bloquear los receptores beta adrenérgicos, relacionándose 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 PA. Una consecuencia importante del bloqueo de los receptores beta es la disminución en la secreción de renina y una disminución de los niveles de angiotensina II. Se han postulado otros mecanismos como la alteración del control simpático a nivel del sistema nervioso central y cambios en la sensibilidad de los barorreceptores.

Farmacocinética. Los betabloqueadores presentan una gran variabilidad en sus propiedades farmacocinéticas.

Los de baja solubilidad en los lípidos como el atenolol probablemente provocan menos efectos indeseables sobre el sistema nervioso central (pesadillas, somnolencia), 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 de mayor solubilidad en los lípidos como propranolol y metoprolol, entre otros, son más propensos a producir éstos efectos adversos centrales, se eliminan por vía hepática y requieren ajuste de dosis en presencia de hepatopatía.

Efectos indeseables. Todos los betabloqueadores pueden causar hipotensión sintomática, bradicardia, bloqueos cardíacos y agravar una insuficiencia cardíaca congestiva. Además, pueden enmascarar los síntomas de una hipoglucemia e inducir el desarrollo de una diabetes tipo 2 en algunos pacientes hipertensos.

El broncoespasmo es otra importante reacción adversa que usualmente aparece en los pacientes con historia de asma bronquial y más raramente en aquellos con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

También disminuyen la tolerancia al ejercicio y pueden causar fatiga, depresión, impotencia (particularmente el propranolol), extremidades frías y el fenómeno de Raynaud, así como insomnio y delirio. Las alteraciones vasculares periféricas son más frecuentes en ancianos y con los betabloqueadores no cardioselectivos.

Algunos afectan desfavorablemente el perfil lipídico. 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).

Los betabloqueadores se deben retirar de manera gradual a fin de evitar la precipitación de una crisis anginosa; no se deben utilizar en pacientes con vasospasmo coronario (angina de Prinzmetal).

Las contraindicaciones y precauciones fundamentales que se necesitan tomar con el uso de los betabloqueadores se muestran en la tabla 13.5, al igual que las de otros inhibidores de la actividad simpática.

Vías de administración. Como antihipertensivos, los betabloqueadores se administran por vía oral.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA ofrecen una nefroprotección especial al ser eficaces en la prevención de la nefropatía diabética, ya sea secundaria a diabetes tipo 1 como a diabetes tipo 2, y en diferir la progresión de la insuficiencia renal de etiología no diabética.

Además, son el tratamiento básico de la insuficiencia cardíaca y constituyen una alternativa importante a los betabloqueadores en pacientes hipertensos con antecedentes de infarto del miocardio y a los diuréticos en pacientes diabéticos tipo II.

Actualmente, se dispone de más de una docena de medicamentos dentro de este grupo.

Acciones farmacológicas. Producen una disminución relevante de PA en pacientes hipertensos por disminución de la resistencia vascular periférica, sin un incremento reflejo del gasto cardíaco, la frecuencia y la contractilidad miocárdica. No alteran los niveles de lípidos, de ácido úrico y de glucosa en sangre.

Tabla 13.5. Contraindicaciones y precauciones de los inhibidores de la actividad simpática.

Contraindicaciones	Precauciones
β bloqueadores	
Asma bronquial, enfermedad obstructiva de vías aéreas, insuficiencia cardíaca descontrolada, angina de Prinzmetal, bradicardia marcada, síndrome del nodo enfermo, bloqueo aurículo ventricular de 2do. y 3er. grado, shock cardiogénico, como monoterapia si feocromocitoma	Embarazo, lactancia, bloqueo aurículo ventricular de 1er. grado, empeoramiento función hepática y renal, diabetes mellitus, miastenia gravis, hipersensibilidad
α- bloqueadores	
Insuficiencia cardíaca por obstrucción mecánica como la estenosis aórtica	Embarazo, lactancia, ancianos, alteración de la función hepática o renal
Inhibidores simpáticos centrales	
Depresión activa, enfermedad hepática activa, porfiria y feocromocitoma	Alteración de la función renal, antecedentes de enfermedad hepática, depresión mental
Reserpina	
Depresión activa o antecedentes de padecerla, úlcera péptica activa, colitis ulcerativa, enfermedad de Parkinson, feocromocitoma	Enfermos debilitados, ancianos, arritmias cardíacas, infarto del miocardio, insuficiencia renal, litiasis renal, epilepsia, alergias

Mecanismo de acción. La vasodilatación se produce por una combinación de efectos: disminución de la síntesis del vasoconstrictor angiotensina II al inhibir la enzima convertidora, que sintetiza angiotensina II a partir de angiotensina I, y aumento del autacoide vasodilatador bradiquinina, unido a la reducción de la secreción de aldosterona, que conduce a una menor retención de sodio y agua.

Farmacocinética. La mayor parte de los IECA, excepto captopril y lisinopril, actúan como profármacos, es decir, precisan de una transformación a nivel hepático (desesterificación) para poder ejercer su acción farmacológica. Otras características se muestran en el cuadro 13.3.

Efectos indeseables. Es frecuente la tos y la hipotensión arterial, ambos relacionados con las dosis. También se han reportado cefalea, eritema cutáneo, trastornos del gusto, angioedema. Son raros leucopenia, neutropenia, parestesias. Pueden causar daño de la función renal, particularmente en pacientes ancianos y en los que tienen tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La hipotensión arterial es más frecuente en pacientes de la tercera edad, hiponatremia, hipovolemia, an-

tecedentes de hipotensión, insuficiencia cardíaca, 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 la caída brusca de la PA con las primeras dosis, por lo que se debe recomendar al paciente evitar los cambios bruscos de posición para evitar la hipotensión postural.

Las principales contraindicaciones y precauciones de los IECA se resumen en la tabla 13.6, al igual que las de otros grupos farmacológicos con acción vasodilatadora.

Vías de administración. Los IECA se administran por vía oral en el tratamiento de mantenimiento de la HTA. El captopril también se recomienda por esta vía en la urgencia hipertensiva. Otros, como el enalapril, se han utilizado por vía endovenosa en la emergencia hipertensiva.

Bloqueadores de los canales del calcio

Los bloqueadores de los canales del calcio se emplean como fármacos antianginosos, antiarrítmicos

Tabla 13.6. Contraindicaciones y precauciones de fármacos vasodilatadores.

Contraindicaciones	Precauciones
IECA, ARA	
Estenosis bilateral de la arteria renal	Pacientes con suplementos de potasio Embarazo o medicamentos que provocan hiperpotasemia: riesgo hiperpotasemia.
Bloqueadores de los canales del calcio	
DHP: IMA reciente, angina inestable.	Insuficiencia cardíaca severa.
No DHP: bloqueo aurículo ventricular 2-3 grado, insuficiencia cardíaca severa, síndrome nodo enfermo.	Bloqueo aurículo ventricular 1 grado Uso concomitante de betabloqueadores
Hidralazina	
Lupus eritematoso, taquicardia severa, insuficiencia miocárdica por obstrucción mecánica, aneurisma disecante de la aorta, cor pulmonale, porfiria.	Insuficiencia renal, angina, enfermedad coronaria y cerebro vascular.
Nitroprusiato	
Alteración hepática severa, deficiencia severa de vitamina B ₁₂ , atrofia óptica de Leber (se asocia con alteración del metabolismo de los cianuros).	Hipotiroidismo, daño renal, ancianos, enfermedad coronaria isquémica, embarazo, lactancia, proteger de la luz (se transforma en tiocionatos)
No DHP: no dihidropiridínicos	DHP: dihidropiridínicos

y antihipertensivos. En la HTA se emplean ampliamente, sobre todo los de larga duración, en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria, en los que tienen riesgo de un evento cerebrovascular, en los de raza negra y en los obesos.

Según su perfil químico y farmacoterapéutico, los bloqueadores de los canales del calcio se diferencian en derivados dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos, como se señala en la tabla 13.2.

Acciones farmacológicas. Con la mayoría de las dihidropiridinas de corta duración de acción, como nifedipina, felodipina, nicardipina y nisoldipina, la vasodilatación se acompaña al inicio de un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca. Estos medicamentos se han asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Mientras, con los preparados de liberación sostenida y los fármacos de duración prolongada, como amlodipina e isradipina, se produce poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca y menores eventos de cardiopatía isquémica.

Los no dihidropiridínicos, como el verapamilo y el diltiazem, pueden disminuir la frecuencia y la contractilidad cardíaca y alterar la conducción aurículo ventricular. Constituyen una opción terapéutica en pacientes con antecedentes de infarto del miocardio y contraindicaciones a betabloqueadores, en pacientes con migraña o con taquicardias auriculares y fibrilación.

Mecanismo de acción. Disminuyen la resistencia vascular periférica al bloquear la participación del calcio en la contracción del músculo liso vascular. Estos fármacos impiden la entrada del ion calcio al interior de la célula durante la fase de despolarización.

Farmacocinética. Son características farmacocinéticas importantes el extenso efecto de primer paso por el hígado que sufren, sobre todo los no dihidropiridínicos, lo que afecta su biodisponibilidad. Otras se reflejan en el cuadro 13.3.

Efectos indeseables. Las reacciones adversas varían considerablemente según el tipo de fármaco. Así, la nifedipina de acción corta produce los efectos típicos de una vasodilatación intensa, como cefalea, rubor facial, mareos o edema periférico; la taquicardia refleja, con el consiguiente incremento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno, puede precipitar un cuadro de angina en pacientes con riesgo coronario. Estos efectos son menos frecuentes con las formulaciones de nifedipina de liberación lenta y con las dihidropiridinas de vida media más prolongada.

Por inhibir la fibra lisa intestinal producen estreñimiento, particularmente el verapamilo. El verapamilo

y el diltiazem pueden producir bradicardia, su asociación con betabloqueadores puede provocar paro del nodo sinusal.

Las contraindicaciones y precauciones de los bloqueadores de los canales del calcio se muestran, con las de otros vasodilatadores en la tabla 13.6.

Vías de administración. En el tratamiento a largo plazo de la HTA se emplean por vía oral. En la emergencia hipertensiva se ha empleado la nicardipina por vía endovenosa.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)

Los ARA II tienen muchas características comunes con los IECA, su principal indicación es en hipertensos que no toleran estos últimos, sobre todo por la aparición de tos, o que presentan contraindicaciones a los mismos. El losartán es considerado el medicamento prototipo del grupo.

Acciones farmacológicas. Su eficacia para disminuir la PA es similar a los betabloqueadores y anticálcicos. El efecto antihipertensivo es el resultado de una combinación de acciones como vasodilatación, disminución de fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca, 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, ellos producen una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en hipertensos.

Los ARA II aumentan las concentraciones de renina plasmática sin repercusión sobre la PA, no modifican el filtrado glomerular e incrementan el flujo sanguíneo renal.

Mecanismo de acción. Inhiben 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 PA.

Farmacocinética. La absorción no es afectada por la ingesta de alimentos, excepto para el valsartán. El losartán y el candesartán se convierten en metabolitos activos, después de ser absorbidos. Son eliminados por vía renal y biliar en diferentes grados, el candesartán requiere ajuste de dosis en caso de daño renal (en dosis mayores de 12 mg/d). Estas y otras características farmacocinéticas de los más utilizados se resumen en el cuadro 13.4.

Cuadro 13.4. Principales características farmacocinéticas de los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II).

Medicamento	Biodisponibilidad (%)	Metabolito activo	t _{1/2} (horas)	Unión a proteínas plasmáticas (%)
Losartán	33	sí	2 ^(a)	98,7-99,8
Valsartán	25	no	9	95
Irbesartán	70	no	11-15	90-95
Candesartán	42	no	3-11	99,5

(a) Para su metabolito activo es de 6-9 h.

Efectos indeseables. Comparten con los IECA los efectos adversos que dependen de la disminución en la actividad de la angiotensina II. La tos y el angioedema son menos frecuentes con los ARA II que con los IECA.

Con losartán se ha observado angioedema y aumento de la excreción de ácido úrico. 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.

Los ARA II tienen las mismas contraindicaciones y precauciones que los IECA (tabla 13.6).

Vía de administración. Se administran por vía oral.

Bloqueadores alfa adrenérgicos

Son medicamentos de segunda línea en la hipertensión arterial, aunque en hipertensos con hiperplasia prostática y dislipidemias asociadas, pueden ser una opción terapéutica útil para ambas condiciones clínicas.

Los más ampliamente utilizados son la prazosina, doxazosina y la terazosina. Resultados de ensayos clínicos aparecidos en el año 2000, han reportado que la doxazosina se asocia con un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca, este hecho limitará la expansión de su prescripción.

Prazosina, doxazosina, terazosina

Acciones farmacológicas. Todos provocan una reducción similar de la PA por disminución de la resistencia vascular periférica, secundaria a una relajación del músculo liso arterial y venoso, con un incremento reflejo muy pequeño de la frecuencia cardiaca y del

gasto cardíaco. La taquicardia es mucho menor que la inducida por los vasodilatadores directos como la hidralazina, lo que se explica porque no afectan los receptores α_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 lipídico favorablemente debido a que incrementan las HDL-colesterol entre un 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, recomendándose asociarlos a un diurético.

Mecanismo de acción. La vasodilatación que producen es debido a que bloquean los receptores α_1 postsinápticos en el músculo liso vascular.

Farmacocinética. La absorción oral es adecuada, su biodisponibilidad varía según el compuesto siendo de 57, 65 y 82 % para la prazosina, doxazosina y la terazosina, respectivamente. Todas se unen en más del 90 % a las proteínas plasmáticas, con más del 98 % para la doxazosina.

La prazosina tiene un tiempo de vida media de 2,5 h y una corta duración de acción, por lo que requiere administrarse 2 a 3 veces al día, mientras que el de la 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 PA. 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 cefalea 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 priapismo.

Sus contraindicaciones y principales precauciones con su uso se resumen en la tabla 13.5.

Vías de administración. Oral.

La fentolamina es otro bloqueador alfa, pero inespecífico, porque antagoniza receptores α_1 y α_2 . Debido a esto provoca efectos colaterales frecuentes como hipotensión arterial, taquicardia refleja, arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, dolor abdominal, náuseas y empeoramiento de úlcera péptica. Este fármaco se reserva para la emergencia hipertensiva en pacientes con feocromocitoma. Se emplea por vía endovenosa, su administración rápida puede producir una hipotensión grave.

Inhibidores simpáticos centrales

El uso de estos fármacos antihipertensivos disminuyó notablemente conforme se fueron introduciendo otros en terapéutica, porque su perfil de efectos adversos implica un balance riesgo/beneficio cada vez menos aceptable.

Los medicamentos más usados en este grupo son la metildopa y la clonidina. Son menos utilizados el guanabenz y la guanfacina.

Sin embargo, todavía se emplean como agentes de segunda línea, en determinadas situaciones infrecuentes o asociados a los de primera línea. La metildopa, por ejemplo, es el medicamento de elección en la hipertensión gravídica y la clonidina se emplea en las urgencias hipertensivas y en el paciente hipertenso que tiene asociada una migraña.

Metildopa y clonidina

Acciones farmacológicas. La metildopa tiene una acción antihipertensiva moderada, con un inicio de acción lento que puede demorar varios días en hacer-

se evidente. La disminución de la PA es consecuencia de una reducción de la resistencia vascular periférica y de la frecuencia cardíaca. El gasto cardíaco 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 postsinápticos inhibitorios del centro vasomotor. La metildopa (alfa-metildopa) produce la acción al transformarse en el falso neurotransmisor alfa-metilnoradrenalina, mientras que la clonidina estimula directamente los receptores α_2 .

Farmacocinética. La metildopa es incompletamente absorbida por el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad que varía entre el 8 y 62 %. Sufre un importante efecto del primer paso (sulfoconjugación) a nivel de la pared intestinal, por el cual el 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 tiempo de vida media oscila entre 6 a 12 h.

La clonidina se absorbe entre el 60 y el 90 % de una dosis oral, sufre un efecto del primer paso (50-60 %) por el hígado. Su tiempo de vida media 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.

Efectos indeseables. Las reacciones adversas con metildopa son frecuentes al inicio del tratamiento; en el 15 % de los pacientes puede aparecer lasitud, somnolencia, depresión y disfunción sexual. Menos frecuentemente 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 a altas dosis, produce un efecto rebote.

Sus contraindicaciones y precauciones a tener en cuenta con su utilización, se resumen en la tabla 13.5.

Vías de administración. La metildopa y la clonidina se administran por vía oral. También la metildopa se administra por vía intramuscular y endovenosa.

Antagonistas de la neurona adrenérgica

Al igual que los anteriores, estos medicamentos son poco empleados actualmente en la HTA.

La reserpina, que procede originalmente de la raíz de la *rauwolfia serpentina* y que fue usada en la antigüedad para el insomnio y como antídoto en mordeduras de serpientes, fue el primer medicamento eficaz introducido para el tratamiento de la hipertensión en los años 50 del siglo anterior. Su perfil de reacciones adversas contribuyó al desuso, ya que se le atribuyeron efectos indeseables como cáncer de mama en la mujer, que fue negado posteriormente, así como depresión mental y suicidio. Sin embargo, resulta un medicamento eficaz para reducir la PA, seguro en dosis bajas y barato, por lo que algunos lo reclaman como parte del arsenal terapéutico actual.

Acciones farmacológicas. Después de 2 a 3 semanas de tratamiento con reserpina, comienza a producirse una reducción moderada de la PA, como consecuencia de disminuir la resistencia vascular periférica, principalmente la arteriolar y del gasto cardíaco. Con la administración crónica, este último se recupera pero la vasodilatación no. Produce bradicardia y reducción de la actividad plasmática de renina. La caída de la PA induce una 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 este efecto.

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, provocando una liberación del neurotransmisor hacia el citosol de la neurona que es metabolizado por la enzima monoaminoxidasa (MAO-A); en consecuencia, ocurre una disminución de la liberación de noradrenalina de la terminación nerviosa y con ello una inhibición de la actividad simpática central y periférica. Algunos consideran que su acción central es la más importante. Se necesita depletar el 80 % de las catecolaminas para que el efecto sobre la PA sea evidente.

Farmacocinética. Se absorbe adecuadamente en el tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente en el organismo por ser muy liposoluble. Atraviesa la barrera placentaria y la hematoencefálica, también 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 intramuscular 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 endovenosa no se recomienda porque puede provocar elevaciones bruscas de la PA 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, produciendo vasoconstricción.

Se excreta un 8 % metabolizada por vía renal y un 60 % por las heces sin modificación.

Efectos indeseables. En general, a bajas dosis es un medicamento bien tolerado. Son frecuentes con su uso la depresión mental, la somnolencia y la dificultad para concentrarse. A dosis menores de 0,25 mg al 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.

Ocasionalmente se han presentado diarreas, alteraciones de la visión, cefalea, insomnio, pesadillas, broncoespasmos, bradicardia, alteraciones de la conducción cardíaca y disminución de la libido. Más raramente se han asociado con su uso galactorrea, ginecomastia, extrapiramidismo, reactivación de úlceras gástricas e hipotensión postural.

Sus contraindicaciones y precauciones se muestran en la tabla 13.5.

Vías de administración. Oral e intramuscular.

Vasodilatadores directos

En este grupo se incluyen la hidralazina, el nitroprusiato de sodio, el minoxidil y el dióxido.

Los vasodilatadores directos frecuentemente producen taquicardia refleja, aumento del gasto cardíaco y retención de sodio y agua, que hacen que aparezca tolerancia al efecto antihipertensivo. Por esta razón, deben administrarse con un bloqueador beta u otro inhibidor de la actividad simpática central y un diurético. Raramente producen hipotensión ortostática.

Hidralazina

Fue uno de los primeros antihipertensivos introducidos en terapéutica. Actualmente constituye un medicamento de segunda línea en la HTA, generalmente asociado a otros fármacos. También se emplea en la hipertensión gestacional y en las crisis hipertensivas.

Acciones farmacológicas. Disminuye la PA por una reducción de la resistencia vascular periférica arterial y arteriolar, por lo que produce poca hipotensión postural. La reducción de la PA provoca un aumento reflejo de la actividad simpática que conduce a tolerancia de sus efectos por las acciones antes mencionadas. El aumento del gasto cardíaco es más marcado en pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que se usa en el tratamiento de esa enfermedad.

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción relajante del músculo liso vascular no se conoce claramente, se ha señalado que la generación de NO y la estimulación del GMP_c así como efectos directos sobre el potencial de membrana y sobre el flujo de calcio, pudieran estar involucrados. 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 a los alimentos aumente su biodisponibilidad, por competir por el sitio de biotransformación de la mucosa intestinal.

Su eliminación está sujeta a polimorfismo de acetilación, existiendo los acetiladores lentos y los rápidos. Las concentraciones plasmáticas del medicamento son altas en los lentos, con una biodisponibilidad del 35 %, mientras que en los rápidos la biodisponibilidad es del 10 %. En general, la hidralazina se excreta ampliamente metabolizada, puesto que más del 90 % se elimina inactivo. 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, hacer ajustes de dosis.

Su tiempo de vida media plasmática oscila entre 2-4 h, aunque sus efectos persisten por más tiempo.

Efectos indeseables. Son frecuentes la cefalea, astenia, mareos, edema y rubor, que disminuyen con la administración concomitante de un bloqueador beta. El efecto adverso más grave es un síndrome semejante al lupus eritematoso, aparece con dosis superiores a 100 mg/d y durante tratamientos prolongados. Desaparece rápidamente al suspender la administración del fármaco. Se sospecha ante una pérdida de peso sin explicación, dolores articulares o cualquier enfermedad sin causa aparente.

Otros efectos adversos 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 periférica en acetiladores rápidos, por deficiencia de piridoxina (vitamina B₆), que es depletada por un metabolito de la hidralazina.

Las contraindicaciones y precauciones de la hidralazina se resumen en la tabla 13.6.

Vías de administración. Oral, intramuscular y endovenosa.

Nitroprusiato de sodio

Es el fármaco antihipertensivo más potente como vasodilatador. Se utiliza en infusión, siendo el fármaco más rápido y efectivo en el tratamiento de las emergencias hipertensivas, incluyendo la encefalopatía hipertensiva.

Acciones farmacológicas. Comparte las acciones descritas para la hidralazina, excepto que tras la administración endovenosa se produce una rápida disminución de la PA 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, lo que explica que los pacientes con angina de pecho mejoren con su administración. La disminución de la precarga produce una disminución del gasto cardíaco que contribuye a sus efectos antihipertensivos.

En pacientes con insuficiencia cardíaca se produce un incremento marcado del gasto cardíaco, 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, donde sobresalen el antagonismo con el calcio, la hiperpolarización de las membranas vasculares que se hacen menos excitables y aumento de las prostaglandinas vasodilatadoras, secundario a la interacción con receptores específicos que contienen grupos sulfídrilos.

Farmacocinética. El medicamento es rápidamente metabolizado en el organismo, con un tiempo de vida media de 1-2 min, se requiere de administración continua por vía endovenosa para mantener el efecto sobre la PA. Su acción comienza a los 30 s y cuando se detiene su infusión, en menos de 10 min la PA 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 acumulación de cianuros e intoxicación.

Efectos indeseables. Debido a la disminución rápida de la PA puede provocar cefalea, mareos, náuseas, dolor abdominal, palpitaciones, dolor retroesternal, ansiedad y sudoración.

Por acumulación de los cianuros se pueden presentar taquicardia, sudoración, hiperventilación, arritmias y acidosis metabólica. 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 suspendiendo su administración y suministrando cloruros, para que estos desplacen a los tiocianatos de los sitios de distribución, que son los mismos que el ión cloruro.

Se han reportado casos de hipotiroidismo en pacientes con insuficiencia renal.

Sus contraindicaciones, así como las precauciones fundamentales necesarias para su empleo, se describen en la tabla 13.6.

Vía de administración. Endovenosa.

Minoxidil

Posee igual perfil de acciones farmacológicas que la hidralazina, pero con una vasodilatación mucho más potente, por lo que la retención de sodio y agua aparece con mayor frecuencia tras su empleo. Se indica en la HTA refractaria a las dosis máximas de combinaciones de medicamentos de primera línea.

Su acción vasodilatadora es debido a la activación de los canales de potasio.

Se elimina menos del 12 % del medicamento sin modificar por la orina, ya que se metaboliza intensamente por el hígado y tiene un tiempo de vida media 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 del 30 % de los pacientes tratados sufren efectos indeseables como consecuencia de su potente acción vasodilatadora. Produce retención de sodio y agua, dolor en el pecho, edema periférico, así como elevación de la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre. Además, tiene el inconveniente de provocar hipertricosis.

Debe administrarse con precaución en pacientes con cardiopatía coronaria. Está contraindicado en pacientes con feocromocitoma.

Vía de administración. Oral.

Dióxido

Potente vasodilatador arteriolar que se emplea en las emergencias hipertensivas por vía endovenosa, con efectos farmacológicos similares a la hidralazina, pero que causa una marcada retención de sodio y agua. Provoca hiperpolarización del músculo liso por apertura de los canales de potasio.

Desde el punto de vista farmacocinético, se une a las proteínas plasmáticas en más del 90 % con una duración de acción de 12 h, que no se relaciona con su tiempo de vida media de eliminación, 20-45 h. Se metaboliza a nivel hepático y se excreta activo un 30 % del fármaco. La insuficiencia renal requiere ajuste de dosis porque aumenta sus concentraciones plasmáticas al disminuir su afinidad por las albúminas séricas.

La reacción adversa más seria es una hipotensión excesiva (taquicardia y dolor anginoso). Frecuentemente se puede observar hiperglucemia y la retención de líquidos.

Debe administrarse con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, empeoramiento de la función renal, coartación de la aorta, *shunt* arteriovenoso. Se debe evaluar regularmente la glucemia.

Las presentaciones farmacéuticas de los medicamentos antihipertensivos disponibles en el Cuadro Básico de Medicamentos del año 2006 en Cuba, se describen en el cuadro 13.5.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Determinar grado de control de la PA.
- Recomendar el tratamiento habitual del paciente si la presión arterial está controlada.
- Revisar el grado de cumplimiento del tratamiento si la presión arterial no está controlada.
- Establecer las causas de la no adhesión al tratamiento, como ineficacia, reacciones adversas, interacciones medicamentosas, pauta de administración inconveniente, costo del tratamiento, incumplimiento del tratamiento no farmacológico, otros.
- Verificar que no existan contraindicaciones actuales al medicamento indicado.

Intervención

- Preparar el medicamento cumpliendo con todas las normas de asepsia y antisepsia.
- Administrar el medicamento a la dosis y horario indicados.
- Administrar lentamente si se utiliza la vía endovenosa directa, evaluando la aparición de cualquier cambio en el paciente.

Cuadro 13.5. Medicamentos antihipertensivos disponibles en Cuba. Cuadro Básico de Medicamentos 2006.

Medicamento	Presentación
Hidroclorotiazida	Tableta 25 mg
Clortalidona	Tableta 25 mg
Espironolactona	Tableta 25 mg
Furosemda	Tableta 40 mg Ampolletas 20 mg/2 mL y 50 mg/3 mL
Atenolol	Tabletas 25 mg y 100 mg
Metoprolol	Tableta 100 mg
Propranolol	Tabletas 10 mg y 40 mg
Captopril	Tabletas 25 y 50 mg
Enalapril	Tableta 20 mg
Nifedipina	Tableta 10 mg
Verapamil	Tableta 80 mg
Diltiazem	Tableta 60 mg
Fentolamina	Ampolleta 10 mg/mL
Terazosina	Tableta 5 mg
Labetalol	Ampolleta 100 mg/ 20 mL
Metildopa	Tableta 250 mg
Reserpina	Tableta 0,25 mg Ampolleta 2,5 mg/mL
Hidralazina	Tableta 50 mg Ampolleta 20 mg/mL
Nitroprusiato	Ampolleta 20 mg/mL

- Para los medicamentos orales, tener en cuenta el consumo previo o posterior de alimentos o medicamentos que puedan interferir con su acción.

- Informar al paciente y/o familiares sobre el tratamiento, haciendo énfasis en la necesidad de cumplir con éste e instruir cómo realizarlo, así como vigilar los síntomas y signos que mejorarán y los que no, lo que se debe o no hacer.
- Comunicarle al paciente y/o familiares sobre las posibles reacciones adversas que se pueden presentar con el uso de los antihipertensivos y orientar qué hacer en cada caso.

Evaluación

- Verificar la eficacia del tratamiento sobre la PA.
- Comprobar la aparición o no de efectos indeseables durante el tratamiento.
- Reportar, en el modelo oficial, cualquier efecto indeseable que se presente.
- Valorar la remisión a la consulta médica cuando no se logra el control de la PA o aparecen efectos indeseables serios.

Bibliografía

- CDF; MINSAP (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, 553 pp.
- Furones Mourelle, J.A. (2007): Antihipertensivos. En Farmacología Clínica, Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, Capítulo 5.
- Galiana, J., Gil, M. (1997): Fármacos antihipertensores. En Farmacología humana, 3ra edición, Florez, J., España, Masson Multimedia, Capítulo 39.
- Ives, H.I. (2004): Diuretics Agents. En Basic & Clinical Pharmacology. Katzung, B.G. Ed. Novena Edición. Mc Graw Hill, pp. 247-249.
- Mosquera, J.M., Galdos, P. (2001): Antihipertensores. En Farmacología clínica para enfermería. Mc Graw Hill Interamericana, España, Capítulo 24, 3ra edición.
- Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C. (1997): Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2da Ed. Philadelphia; Lippincott-Raven Publishers, pp. 179.
- Sociedad Española de Cardiología (2005): Guía Española de Hipertensión Arterial. En Hipertensión, 22 (2): 47-57.
- Sweetman, S.C. (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version (Edition 2005).
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (2003): the JNC 7 report. JAMA 289: 2560-72.



Capítulo 14

Fármacos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho

Dra. Caridad Peña Fleites

Las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los principales problemas de salud de la sociedad contemporánea. Las elevadas cifras de muerte e invalidez que producen, generan una gran preocupación a la comunidad médica.

En los países desarrollados, así como en los que están en vía de desarrollo, las enfermedades del corazón y cerebrovasculares son cada vez más frecuentes. Existen sólidas evidencias de que la aterosclerosis, enfermedad sistémica de origen multifactorial, y en la que diversos factores contribuyen a su fisiopatología, es una de las principales causas de estos eventos. Según el último reporte de la Organización Mundial de la Salud, estas enfermedades actualmente constituyen la causa número uno de morbilidad y muerte prematura en el mundo.

En Cuba, la cardiopatía isquémica, también conocida como enfermedad arterial coronaria, es la primera causa de muerte, siendo responsable de uno de cada cuatro de los fallecimientos que ocurren; representa el 80 % de todas las muertes por enfermedades cardíacas en ambos sexos.

La cardiopatía isquémica es responsable de un número elevado de ingresos hospitalarios con las consiguientes consecuencias económicas para el país. Además, es causa de insuficiencia cardíaca en el 25 % al 49 % de los casos. Esta última produce limitaciones funcionales que repercuten desfavorablemente sobre la capacidad productiva de los pacientes.

Parece indudable que una serie de condiciones previas (factores de riesgo), favorecen el desarrollo de la aterosclerosis y contribuyen a la aparición de la enfermedad arterial coronaria y de sus complicaciones. El

estilo de vida determina la incidencia de muchos de esos factores.

Se puede definir al factor de riesgo cardiovascular como una característica biológica o una conducta que aumenta la probabilidad de padecer o morir por una enfermedad cardiovascular en los individuos que la presentan (tabla 14.1).

Tabla 14.1. Factores de riesgo cardiovascular.

Modificables	No modificables
- Sedentarismo	- Edad >45 años
- Estrés	- Sexo masculino
- Tabaquismo	- Diabetes mellitus
- Obesidad	- Resistencia a la insulina
- Hipertensión arterial	- Antecedentes familiares en primer grado de enfermedad coronaria prematura.
- Dislipidemias: aumento de colesterol total aumento de colesterol-LDL disminución de colesterol-HDL hipertrigliceridemia	

Para lograr reducir la morbilidad y la mortalidad por cardiopatía isquémica, es importante educar a toda la familia en el conocimiento de las intervenciones que permiten reducir los factores de riesgo cardiovascular. En este sentido, el médico de la familia y el personal de enfermería, conocedores del estado de salud de la población que atiende, están en una posición única para realizar acciones de promoción de salud que contribuyan a modificar los hábitos no saludables, así como a mejorar la calidad de vida de la población.

Angina de pecho

La cardiopatía isquémica incluye la *angina estable crónica*, también conocida como angina clásica o angina de esfuerzo; la *angina inestable* (reúne a todas aquellas formas de presentación que difieren del patrón típico de angina estable o de esfuerzo e incluyen la angina de reciente comienzo, la angina progresiva, la angina prolongada, la angina de reposo, la angina postinfarto y la angina vasoespástica o variante de Prinzmetal) y el *infarto agudo del miocardio*. Su principal síntoma es la angina de pecho, y es manifestación de isquemia miocárdica. Se caracteriza por dolor retroesternal, opresivo, que a menudo se irradia al hombro y brazo izquierdo. No obstante, puede aparecer en cualquier lugar del tórax, en el cuello o en el epigastrio. En la *angina estable* el dolor suele aparecer con el esfuerzo físico o en situaciones de tensión emocional. En la *angina vasoespástica* es frecuente que el dolor aparezca durante el reposo. En ambos tipos de angina el dolor se alivia con la nitroglicerina sublingual.

Se reconocen como síndromes coronarios agudos a la *angina inestable* y al *infarto agudo del miocardio*. Este último es la entidad que produce mayor mortalidad y discapacidad en el mundo occidental. La mayoría de los fallecimientos se producen antes de que el paciente llegue al hospital; una cuarta parte de los pacientes mueren y de estos, el 50 % lo hará en la primera hora de evolución. La mortalidad hospitalaria es del 10 %. Los que sobreviven al primer infarto tienen un riesgo de recurrencia de reinfarto de un 10 % a un 15 % durante el primer año. La tasa de mortalidad en el anciano es mayor, de un 20 % al mes de haber ocurrido el infarto y del 35 % al año siguiente.

En el infarto agudo del miocardio, la recanalización del vaso obstruido con angioplastia primaria o con fibrinólisis es lo más importante. No obstante, en la mayoría de los hospitales, el método que está disponible, es la reperusión farmacológica con agentes fibrinolíticos. Deben utilizarse en la fase temprana del infarto (dentro de las 6 a las 12 primeras horas, con elevación del segmento ST). La demora en el traslado del paciente al hospital o en el diagnóstico constituyen las principales causas de que el paciente no reciba los beneficios que brindan estos fármacos.

Fisiopatología. En el individuo normal, existe un equilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno. Así, durante el ejercicio, el incremento de las necesidades de oxígeno por el miocardio es compen-

sado con un aumento proporcional del flujo sanguíneo coronario.

Sin embargo, en los pacientes con cardiopatía isquémica, el dolor aparece como consecuencia de la pérdida del equilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio y las necesidades de este tejido. La causa fundamental de tal alteración es la existencia de una restricción al flujo coronario, principalmente por la presencia de placas de ateromas en las arterias, y con menor frecuencia, por la existencia de un vasoespasmo coronario. Es decir que las causas pueden ser:

- Incremento de las necesidades miocárdicas de oxígeno durante el ejercicio, que no puede ser compensado con un adecuado aumento del flujo sanguíneo coronario ya que la presencia de placas de ateromas en las arterias ocluyen parcialmente la luz de un vaso. Esta es la alteración que se observa en la *angina estable crónica*.
- Disminución del aporte de oxígeno al miocardio causado por un incremento brusco del tono vascular coronario que impide dar respuesta a las demandas miocárdicas. Se observa principalmente en la *angina vasoespástica o variante de Prinzmetal*.

Sea cual sea la causa, el flujo sanguíneo coronario resultará insuficiente para mantener una adecuada oxigenación del tejido cardíaco y en consecuencia aparece la isquemia (dolor anginoso) (Fig. 14.1).

En la angina inestable y el infarto agudo del miocardio la causa fundamental es una disminución aguda del flujo sanguíneo coronario y no el incremento de las demandas.

La obstrucción brusca al flujo coronario ocurre como consecuencia de la erosión o la ruptura de una placa ateromatosa (placa vulnerable), en una arteria coronaria, lo que promueve la agregación de las plaquetas y la formación de trombos lábiles de plaquetas y fibrina que bloquean la luz del vaso, con o sin vasoconstricción concomitante. La disminución transitoria del flujo sanguíneo coronario es causa de angina inestable. Si la obstrucción al flujo es total, se produce la necrosis del tejido, con muerte de los miocitos cardíacos a causa de la isquemia prolongada (infarto agudo del miocardio).

En la ruptura de la placa influyen su tamaño y composición, el grosor de la capa que la cubre, así como el grado de inflamación dentro de la misma. Las placas ricas en lípidos están cubiertas por una capa fibrosa

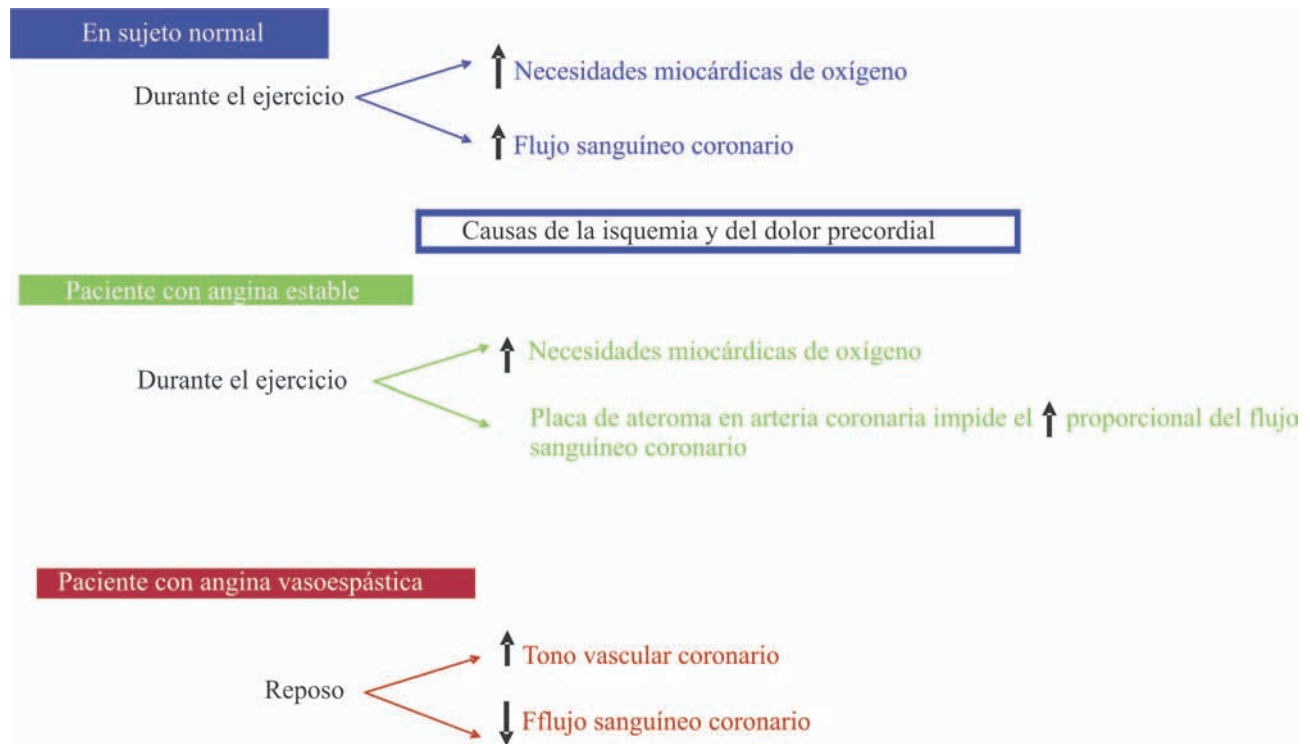


Fig. 14.1. Fisiopatología de la angina de pecho. Tanto en la angina estable crónica, como en la angina vasoespástica, el dolor es consecuencia de la isquemia miocárdica que aparece cuando el flujo sanguíneo coronario resulta insuficiente para mantener una adecuada oxigenación del tejido cardíaco.

delgada, infiltrada por células inflamatorias (macrófagos) y células musculares lisas y son las más propensas a sufrir una erosión o una ruptura.

Como se ha demostrado, el proceso aterosclerótico comienza desde el nacimiento, y de por sí no es fatal. Lo que causa los síndromes coronarios agudos es la existencia de placas vulnerables que se erosionan o rompen y promueven la trombosis y la oclusión de los vasos coronarios.

Objetivos del tratamiento

- Disminuir el riesgo de infarto del miocardio, de muerte y prolongar la supervivencia.
- Reducir los síntomas de angina y prevenir la recurrencia de la isquemia.
- Mejorar la calidad de vida del paciente.

El cuidado del paciente con enfermedad coronaria es integral, y debe estar encaminado a lograr modificaciones en el estilo de vida.

Hay que atender 3 aspectos fundamentales:

1. **Control de los factores de riesgo cardiovascular:** control del paciente con dislipidemia, hipertensión, diabetes, obesidad.

2. Medidas no farmacológicas:

- a) Consumir dieta saludable (rica en frutas y vegetales, reducir la ingesta de grasas saturadas).
- b) Suprimir el tabaco.
- c) Reducción del peso corporal.
- d) Reducir ingesta de alcohol.
- e) Realizar ejercicios físicos.
- f) Combatir el estrés.

3. **Tratamiento farmacológico:** en la actualidad, los fármacos antianginosos disponibles para el tratamiento de la cardiopatía isquémica no curan la enfermedad, sólo mejoran los síntomas agudos o los previenen. Actúan restaurando el equilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno mediante dos mecanismos:

- a) Incrementan el aporte de oxígeno al miocardio al aumentar el flujo sanguíneo coronario.
- b) Disminuyen las demandas miocárdicas de oxígeno al reducir el trabajo del corazón (cuadros 14.1 y 14.2).

Cuadro 14.1. Acciones que contribuyen a incrementar el aporte miocárdico de O_2 .

- Dilatación de arterias coronarias.
- Incremento del flujo sanguíneo colateral.
- Disminución de la presión ventricular al final de la diástole (de esta forma se incrementa el gradiente de perfusión al subendocardio).
- Prolongación de la duración de la diástole por reducción de la frecuencia cardíaca (de esta forma se incrementa el tiempo de perfusión coronario).

Cuadro 14.2. Acciones que contribuyen a disminuir las necesidades miocárdicas de O_2 .

(Mayores determinantes del consumo miocárdico de O_2)

- Reducción de la frecuencia cardíaca.
- Disminución de la contractilidad cardíaca.
- Disminución de la tensión de la pared ventricular o tensión intramiocárdica, que está afectada por la precarga y la poscarga.

Poscarga: fuerza distribuida en la pared ventricular durante la sístole (*presión sistólica ventricular*). Está relacionada con la resistencia periférica. Al disminuir esta última, se reduce la poscarga.

Precarga: presión que distiende la pared ventricular durante la diástole (*volumen ventricular al final de la diástole*). Está relacionada con el retorno venoso. Al disminuir este último, se reduce la precarga.

La reducción de la precarga, de la poscarga o de ambas, causa una disminución de la tensión de la pared ventricular y del consumo de oxígeno por el miocardio.

Los nitratos, los bloqueadores beta adrenérgicos y los bloqueadores de canales de calcio son los medicamentos antianginosos más utilizados y a ellos se referirá este capítulo.

De acuerdo con la etapa de la cardiopatía isquémica, además de los fármacos mencionados, se utilizan otros grupos de medicamentos, entre los que se pueden citar:

Para la angina estable:

- Nitratos.
- Bloqueadores beta adrenérgicos.
- Bloqueadores de los canales de calcio.
- Antiagregantes plaquetarios.
- Hipolipemiantes.

Para la angina de Prinzmetal:

- Nitratos.
- Bloqueadores de canales de calcio.

- Están contraindicados los bloqueadores beta adrenérgicos.
- Hipolipemiantes.

Para la angina inestable:

- Antiagregantes plaquetarios.
- Anticoagulantes.
- Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.
- Bloqueadores beta adrenérgicos.
- Nitratos.
- Bloqueadores de canales de calcio.
- Hipolipemiantes.

Para el infarto agudo del miocardio:

- Fibrinolíticos.
- Antiagregantes plaquetarios.
- Anticoagulantes.
- Bloqueadores beta adrenérgicos.
- Nitratos.
- Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.
- Hipolipemiantes.

Los antiagregantes plaquetarios y en especial la aspirina, está recomendada en todas las etapas de la cardiopatía isquémica (angina estable e inestable, infarto agudo del miocardio y prevención secundaria del infarto), ya que reduce la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Las dosis recomendadas son de 75 a 150 mg al día. Todos los pacientes deben recibir aspirina, excepto si existe contraindicación para su uso, en cuyo caso el tratamiento alternativo es el clopidogrel (75 mg al día).

Con respecto al uso de la aspirina en sujetos de ambos sexos sin enfermedad aterosclerótica clínicamente manifiesta (prevención primaria), actualmente solo se recomienda su empleo a bajas dosis (75-100 mg) en personas con un riesgo de cardiopatía isquémica a 10 años $\geq 15\%$ (riesgo cardiovascular $\geq 20\%$).

Dado que la aterosclerosis y los procesos tromboembólicos son responsables de los síndromes coronarios agudos, el empleo de los fármacos hipolipemiantes, reductores de los niveles de LDL colesterol, de colesterol total o de triglicéridos (estatinas, ácido nicotínico, resinas de intercambio iónico, policosanol, fibratos) están recomendados en los pacientes con enfermedad coronaria, ya que existen claras evidencias de los beneficios que brindan en la prevención de eventos cardiovasculares.

Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina se recomiendan en los pacientes con angina estable crónica y que tengan antecedentes de infarto, hipertensión arterial, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, diabetes o enfermedad renal crónica.

Los aspectos farmacológicos de los antiagregantes plaquetarios, los hipolipemiantes, los fibrinolíticos, los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los anticoagulantes se tratan en otros capítulos.

Nitratos

A este grupo pertenecen el trinitrato de glicerilo (nitroglicerina), el dinitrato de isosorbida (nitrosorbida), el mononitrato de isosorbida y el tetranitrato de pentaeritritol (nitropental). Por sus propiedades vasodilatadoras, se han empleado durante más de 100 años en diversas enfermedades.

Acciones farmacológicas. Estos medicamentos actúan mediante los dos mecanismos anteriormente citados: reducen las demandas miocárdicas de oxígeno e incrementan el aporte.

Reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno: a dosis bajas producen venodilatación, por lo que reducen el retorno venoso y la presión ventricular al final de la diástole. Por tanto, reducen la precarga,

la tensión de la pared ventricular y el consumo miocárdico de oxígeno. Al reducir la tensión de la pared ventricular, incrementan, de forma indirecta, el gradiente de perfusión coronario.

Como consecuencia de la reducción de la precarga, estos fármacos disminuyen la presión capilar pulmonar.

Dosis superiores de nitratos producen venodilatación adicional y causan disminución de la resistencia vascular sistémica. De esta forma, reducen la presión arterial, la poscarga, la tensión de la pared ventricular, el trabajo cardíaco y el consumo miocárdico de oxígeno.

Los nitratos no modifican la contractilidad miocárdica, ni afectan los nodos sinusal o aurículoventricular. Sin embargo, a altas dosis pueden producir taquicardia refleja, secundaria a la vasodilatación y al descenso de la presión arterial.

Incremento del aporte de oxígeno al miocardio: producen dilatación de los vasos coronarios epicárdicos de gran calibre y de los vasos colaterales y redistribuyen el flujo coronario, desde la región epicárdica a las zonas subendocárdicas isquémicas del corazón, sin afectar los vasos de resistencia coronaria (Fig. 14.2).

En los pacientes con angina estable crónica, el efecto principal de los nitratos es la reducción de las necesidades miocárdicas de oxígeno, por la disminución de la precarga y la poscarga, mientras que en los pacien-

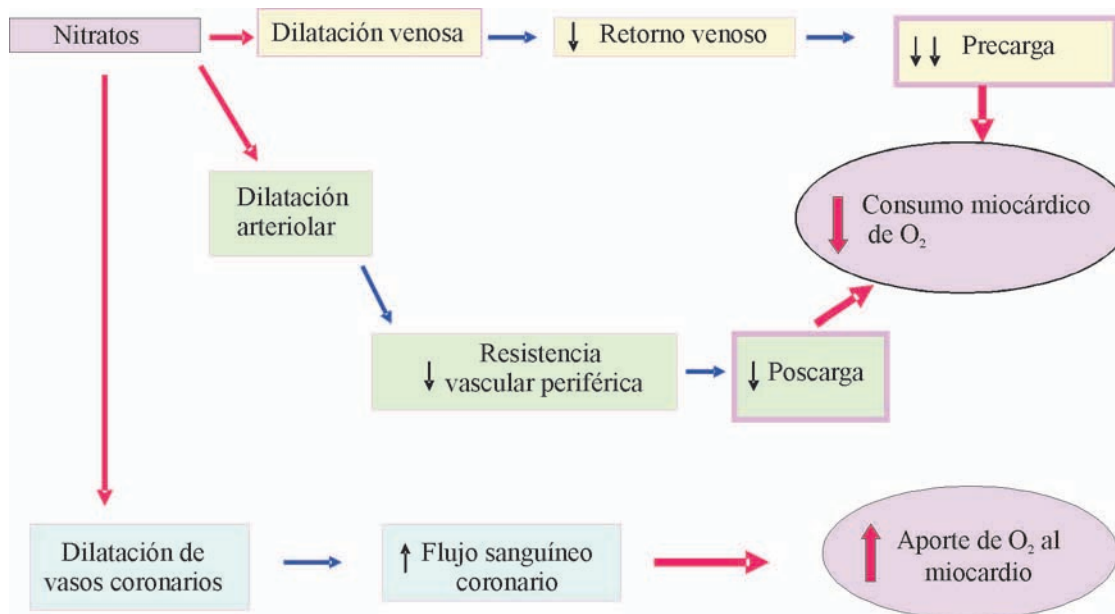


Fig. 14.2. Acciones farmacológicas de los nitratos. El efecto principal se efectúa en los vasos de capacitancia venosa, con reducción del retorno venoso, de la precarga y del consumo miocárdico de oxígeno. En menor grado, reducen la resistencia vascular periférica y la poscarga. Además, dilatan las arterias epicárdicas y producen una redistribución del flujo coronario, sin afectar los vasos de resistencia.

tes con angina variante o vasoespástica, el efecto más importante es el incremento del flujo coronario.

Mecanismo de acción. Después de ingresar en la pared vascular, los nitratos liberan el radical libre reactivo óxido nítrico, proceso que requiere de la presencia de grupos sulfhidrilos reducidos (SH). El óxido nítrico estimula la guanilato ciclasa soluble citosólica, formándose monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), que produce una disminución de los niveles intracelulares de calcio y relajación del músculo liso.

El óxido nítrico es un potente vasodilatador endógeno y es liberado del endotelio intacto. En presencia de aterosclerosis o hipercolesterolemia, la liberación endógena de óxido nítrico está afectada como consecuencia de la disfunción endotelial. Sin embargo, los nitratos son donadores exógenos de óxido nítrico, aún cuando exista disfunción endotelial.

Farmacocinética. Son fármacos liposolubles por lo que se absorben rápidamente cuando se administran por cualquier vía. Sin embargo, cuando se utiliza la vía oral, la biodisponibilidad disminuye a causa del extenso metabolismo hepático de primer paso a que se ven sometidos, excepto el mononitrato de isosorbida, que es un metabolito activo hepático del dinitrato de isosorbida.

En la tabla 14.2 se describen algunas características farmacocinéticas de los nitratos más utilizados en clínica.

La *nitroglicerina* es el nitrato prototipo del grupo. Se administra por vía sublingual, oral, tópica (crema al 2 % y parches transdérmicos), e intravenosa.

Su administración por vía sublingual, proporciona una absorción rápida del medicamento y es la de elección en el tratamiento de las crisis agudas de la angina de esfuerzo o vasoespástica. Su tiempo de vida media de eliminación es de 7 min. Puede triturarse la tableta si se desea un efecto más rápido. Se recomienda su uso según las necesidades del paciente (a demanda) para el alivio del dolor agudo. Pueden aplicarse hasta 3 dosis en un período de 15 min, sin pasar los 1,5 mg. Para el control de la crisis aguda también existe el aerosol de nitroglicerina, que tiene una eficacia similar al de la tableta sublingual. Es recomendable advertir al paciente que si después de las 3 aplicaciones, el dolor no cede, debe acudir de inmediato al médico ya que pudiera tratarse de un infarto agudo del miocardio.

Las formulaciones orales de nitroglicerina, se emplean en el tratamiento profiláctico de la angina. Entre ellas están las cápsulas y las tabletas de liberación sostenida (no deben masticarse, ni aplicarse por vía sublingual) y las tabletas bucales (se colocan bajo el

labio superior); las mismas tienen una biodisponibilidad deficiente.

Para lograr efectos más persistentes, se utiliza la vía tópica y están disponibles la crema de nitroglicerina al 2 % y el parche transdérmico (sus efectos antianginosos se prolongan hasta 24 h).

El *dinitrato de isosorbida* se emplea, tanto en el tratamiento de las crisis agudas, por vía sublingual, como en la prevención de la angina, por vía oral. La tableta sublingual de dinitrato de isosorbida, tiene un inicio de acción más lento y un tiempo de vida media de eliminación más prolongado (1 h) que el de la nitroglicerina, por lo que esta última es la de elección en los ataques agudos de angina, ya que el objetivo primario del tratamiento es revertir rápidamente los síntomas. Cuando el dinitrato de isosorbida se administra por vía oral, su tiempo de vida media es de 4 h. Sus metabolitos hepáticos son el 2 mononitrato de isosorbida y el 5 mononitrato de isosorbida, ambos con actividad farmacológica.

El *mononitrato de isosorbida*, como se ha comentado, es un producto del metabolismo hepático del dinitrato, y no está expuesto al efecto de primer paso. De allí que su biodisponibilidad oral sea casi del 100 % a diferencia del resto de los nitratos. Después de su administración, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas entre ½ h a 2 h y su tiempo de vida media de eliminación es de 4 a 6 h.

El *tetranitrato de pentaeritritol* se metaboliza en el hígado a varios metabolitos, la mayoría inactivos y se excreta por la orina.

Tolerancia a los nitratos. La tolerancia constituye uno de los principales problemas con el uso de los nitratos. Se caracteriza por la disminución de la eficacia antianginosa y aparece cuando los nitratos se administran en dosis altas y con la exposición continua a los mismos. Desaparece aproximadamente a las 12 h de haber suspendido la medicación. No se observa si se administran de forma intermitente, como ocurre en el tratamiento de las crisis agudas de angina.

Para evitar su aparición, actualmente se recomienda utilizar esquemas de dosificación que dejen “un intervalo libre de nitratos” de 10 a 12 h. Si los episodios isquémicos se presentan durante el día, el período libre de nitratos se ajustará a las horas de la tarde y la noche. Si por el contrario, la angina es nocturna, el período libre de nitratos deberá ser en la mañana. Cuando se utilizan los parches de nitroglicerina, estos deben retirarse durante 12 h al día. Es posible que sea necesario utilizar otros fármacos antianginosos durante dicho período para evitar la aparición de la angina.

Tabla 14.2. 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 (a) 0,5-1 mg	1 - 3 min	30 - 60 min	Administrar cada 5 min No más de 3 aplicaciones en 15 min.
	Spray 0,4 mg	1 - 3 min	2 - 4 min	0,4 mg/dosis medida cada 5 min. No más de 3 aplica- ciones en 15 min.
	Tableta de liberación sostenida (b) 2,6; 6,5 y 9 mg	3 min	8 - 12 h	1,3-6,5 mg c/12 h
	Cápsulas de liberación sostenida (b) 2,5 mg	3 min	8 - 12 h	2,5-9 mg c/12 h
	Parche transdérmico (c)	30 min	8 - 24 h	5-15 mg Retirarlo 12 h.
	Crema 2 %(d)	30 min	4 - 8 h	15 x 15 cm Dosis 7,5-40 mg Dosis máxima: 20 mg 2 v/d 10-200 mcg/min
Dinitrato de isosorbida	Ámpulas 5 mg/5 mL	Inmediato		
	Tableta 2,5; 5 y 10 mg	15 - 40 min	4 - 6 h	5-40 mg 4 v/d
	Tableta liberación sostenida (b) 20-40 mg	30 min	12 h	20-80 mg v/d
Mononitrato de isosorbida	Tableta sublingual 2,5; 5 y 10 mg	2 - 5 min	1 - 2 h	2,5-5 mg c/2 o 3 h
	Tableta 10; 20 y 40 mg	1 h	4 - 6 h	20 mg 2 v/d
	Tableta liberación sostenida(b) 50 y 60 mg	1 h	8 - 12 h	30-60 mg 1v/d Puede aumentar a 120 mg
Tetranitrato de pentaeritritol	Tableta 10; 20 y 80 mg	30 min	4 - 5 h	10-20 mg 4 v/d
	Tableta liberación sostenida (b) 80 mg	Lento	12 h	80 mg 2 v/d

(a) La tableta de nitroglicerina sublingual debe disolverse debajo de la lengua, no debe deglutirse.

(b) Las formulaciones de liberación sostenida no deben triturarse.

(c) 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.

(d) La crema al 2 % se aplicará también sobre una zona de piel sana, seca, limpia y sin vellos.

Diferentes teorías han tratado de explicar el fenómeno de la tolerancia. Una de ellas plantea que la causa podría ser el agotamiento de los grupos sulfhidrilos después que el músculo liso se expone durante un tiempo prolongado a los nitratos. Otros

plantean que la generación de radicales libres de oxígeno, resultante del incremento del estrés oxidativo inducido por la angiotensina II, causa un aumento en la degradación del óxido nítrico.

Reacciones adversas. Las más frecuentes son la cefalea, que puede obligar a reducir las dosis o suspender el tratamiento, aunque es común que aparezca tolerancia a este efecto; rubor facial, mareo, vértigo, debilidad, la hipotensión ortostática que puede conducir al síncope, en cuyo caso se recomienda colocar al paciente en decúbito supino y elevar sus piernas para incrementar el retorno venoso; náuseas, vómitos y taquicardia.

Con el tratamiento crónico y de manera ocasional se señala que pueden producir dermatitis exfoliativa, dermatitis de contacto (aplicación tópica), y metahemoglobinemia.

Síndrome de supresión de nitratos: la suspensión brusca de un tratamiento a largo plazo con nitratos, puede precipitar síntomas de angina, infarto agudo del miocardio y muerte súbita, por lo que deben retirarse de manera gradual.

Interacciones farmacológicas. El riesgo de hipotensión arterial y síncope se incrementa si se asocian nitratos con los fármacos antihipertensivos o con alcohol.

Se ha reportado que el uso conjunto de nitratos con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo), utilizados en el tratamiento de la disfunción eréctil, produce severa hipotensión arterial e incrementa el riesgo de infarto del miocardio, por lo que la asociación no se recomienda.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a los nitratos, anemia severa, glaucoma de ángulo estrecho, hipotensión ortostática, hipovolemia, trauma craneal, incremento de la presión intracraneal.

Vía de administración. La elección de la vía de administración de los nitratos, depende del objetivo del tratamiento.

Si el propósito es aliviar el ataque agudo de angina, o la profilaxis a corto plazo (antes de ejercicio o estrés), 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 evita el efecto de primer paso en el hígado y se alcanzan rápidas concentraciones del medicamento en sangre. Los fármacos disponibles para tal fin son la nitroglicerina y el dinitrato de isosorbida.

Si por el contrario, lo que se desea es prevenir a largo plazo la aparición de la angina, la duración del efecto del medicamento es más importante que su inicio de acción, y se utilizan los fármacos de acción prolongada. Está disponible la nitroglicerina para la vía oral (cápsulas de liberación sostenida, comprimidos bucales) y la tópica (crema al 2 %, parches

transdérmicos). También se emplean las tabletas de dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida y de tetranitrato de pentaeritritol. Existen formulaciones de liberación sostenida de los últimos 3 fármacos.

La nitroglicerina por vía intravenosa se emplea en los síndromes coronarios agudo y en la insuficiencia cardíaca.

Precauciones. La nitroglicerina es volátil y pierde su eficacia al cabo de un tiempo. Si el fármaco está activo, produce sensación de ardor bajo la lengua. Las tabletas deben envasarse en frasco de vidrio, y protegerse de la luz y la humedad.

Formas de presentación y dosis. En la tabla 14.2 se pueden observar las formas de presentación y dosis de los nitratos.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Interrogar al paciente sobre las características del dolor precordial, su intensidad, irradiación, localización y duración; los factores que lo precipitan (ejercicio, estrés) o si aparece durante el reposo y el momento en que aparece la angina (de día o de noche).
- Interrogar sobre el o los fármacos que utiliza para la cardiopatía isquémica y verificar el cumplimiento del tratamiento.
- Indagar por otras enfermedades y sobre el consumo de otros fármacos que puedan contribuir a la aparición de interacciones o efectos indeseables.
- Indagar sobre la existencia de factores de riesgo cardiovascular.
- Chequear la presión arterial y el pulso antes de iniciar el tratamiento y después, periódicamente.

Intervención

- Conocer la forma de presentación de los fármacos, y comprobar si son de liberación sostenida o de acción corta.
- Verificar las dosis prescritas por el médico, la vía de administración y el horario en que cumplirá las indicaciones para evitar la aparición de tolerancia.
- Preparar correctamente la venoclisis para la administración intravenosa de la nitroglicerina.
- Monitorear la presión arterial de manera continua cuando se administre nitroglicerina por vía intravenosa.
- Prestar atención a la aparición de efectos indeseables tras la administración de los nitratos, tales como debilidad, mareo, vértigo, pérdida del conocimiento (síncope), en cuyo caso se deberá acostar al paciente, elevar sus piernas y avisar de inmediato al médico.

Educación paciente-familia

- Instruir al paciente y sus familiares sobre las medidas que permiten controlar los factores de riesgo cardiovascular.
- Advertir que no debe levantarse bruscamente cuando está acostado y que debe permanecer unos minutos sentados antes de adoptar la posición erecta.
- Orientar que debe utilizar la nitroglicerina sublingual cuando tenga la angina, aún cuando esté tomando otra clase de fármaco antianginoso. Si el dolor persiste después de 3 aplicaciones, en un período de 15 min, debe acudir al médico.
- Explicar que debe colocar la tableta debajo de la lengua. No deglutirla. Y señalar que debe sentir ardor en el sitio de administración. Si no experimenta tal sensación, las tabletas están vencidas.
- Orientar que debe eliminar de la boca los restos de la tableta una vez que desaparezca el dolor.
- Instruir acerca de no masticar la tableta si es de liberación sostenida.
- Advertir que los nitratos deben tomarse estrictamente según el horario prescrito por el médico (respetando el período libre de nitratos).
- Explicar que si se utiliza el parche de nitroglicerina, se debe retirar durante 12 h, diariamente.
- Advertir que si experimenta visión borrosa, sensación de sequedad en la boca, dolor en el tórax o desmayos, debe llamar a su doctor de inmediato.
- Indicar que debe mantener la nitroglicerina en frascos bien tapados, protegidos de la luz y la humedad.
- Informar al paciente que el tratamiento a largo plazo con nitratos no debe suspenderse de manera brusca.
- Alertar sobre no ingerir bebidas alcohólicas por el peligro de hipotensión.
- Señalar que si utiliza el sildenafil, tadalafil o vardenafil para la disfunción eréctil, es importante que, antes de comenzar un tratamiento con nitratos, debe suspenderlo y esperar 24 h.

Evaluación

- Comprobar la respuesta del paciente al tratamiento a corto, mediano y largo plazo.
- Anotar la información reportada por el paciente, así como la obtenida por observación y exploración clínica.
- Reportar cualquier reacción adversa que se presente tras la administración de un fármaco y avisar al médico para tomar las medidas pertinentes.

Bloqueadores beta adrenérgicos

Este grupo farmacológico ha demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, tanto de la angina estable crónica, como de la angina inestable. En el infarto agudo del miocardio, disminuyen la mortalidad en la fase aguda y reducen el riesgo de reinfarto. Una excepción para su uso es la angina vasoespástica, o variante de Prinzmetal, en donde están contraindicados (ver la explicación más adelante).

Los fármacos más utilizados en nuestro medio son el propranolol y el atenolol, aunque existen otros con similar eficacia (metoprolol, nadolol, pindolol, acebutolol, bisoprolol, labetalol, carvedilol, timolol, sotalol).

Estos fármacos se distinguen entre sí por ciertas características, dentro de las que se encuentran la afinidad relativa por los receptores beta 1 y beta 2, la actividad simpaticomimética intrínseca y la capacidad para producir vasodilatación.

Es preciso recordar que existen antagonistas beta adrenérgicos que bloquean, de forma inespecífica, los receptores beta1 y beta 2, conocidos también con el nombre de *bloqueadores beta no selectivos* (ej. propranolol). Otros fármacos del grupo antagonizan preferencialmente un tipo de receptor (ej. el atenolol bloquea selectivamente el receptor beta 1) y se reconocen como *bloqueadores beta selectivos*, aunque se debe recordar que dicha “selectividad” es relativa.

A diferencia de los antagonistas puros, los bloqueadores beta, que poseen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), son aquellos que bloquean el receptor beta pero también poseen capacidad para activarlo (no obstante, su actividad intrínseca es menor que la que producen los agonistas); un ejemplo es el pindolol. En general, causan cierto grado de vasodilatación y menos bradicardia en reposo que los antagonistas puros.

Otros, antagonizan los receptores beta de forma inespecífica y son capaces de bloquear también los receptores alfa 1 y tienen propiedades vasodilatadoras (ej. labetalol, carvedilol) (tabla 14.3).

Tabla 14.3. Características de los bloqueadores beta adrenérgicos.

Fármaco	Selectividad por el receptor	ASI
Propranolol	beta 1 y beta2	no
Atenolol	beta 1	no
Acebutolol	beta 1	sí
Bisoprolol	beta 1	no
Labetalol	beta 1, beta 2 y alfa 1	no
Metoprolol	beta1	no
Nadolol	beta 1 y beta 2	no
Pindolol	beta 1 y beta 2	sí
Timolol	beta 1 y beta 2	no

Acciones farmacológicas. Todos los bloqueadores beta adrenérgicos 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, ya que los primeros producen una mayor reducción de la frecuencia cardíaca. Se busca reducir esta última en reposo, a 50-60 latidos por minuto, que no debe exceder los 100-110 latidos por minuto durante el ejercicio, a fin de evitar la isquemia recurrente.

La acción fundamental de los bloqueadores beta adrenérgicos en la cardiopatía isquémica es la reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno y no el incremento del flujo sanguíneo coronario.

Esto último se explica porque, normalmente, en los vasos coronarios, la estimulación de los receptores beta produce vasodilatación, en tanto que la activación de los receptores alfa, causa vasoconstricción. De allí que cuando se administran agentes antagonistas de los receptores beta de los vasos coronarios, se incrementa la resistencia vascular coronaria (vasoconstricción) a causa del predominio de los receptores alfa.

Reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno: los bloqueadores beta adrenérgicos impiden la acción de las catecolaminas sobre los receptores beta 1 cardíacos y en consecuencia producen efectos inhibitorios sobre el nodo sinusal (cronotropismo negativo), el nodo aurículoventricular (dromotropismo negativo) y la contractilidad miocárdica (inotropismo negativo). Sus efectos beneficiosos en la cardiopatía isquémica se explican por la reducción de la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica (mayores determinantes del consumo miocárdico de oxígeno), mientras que la disminución de la conducción aurículoventricular es el mecanismo por el que los bloqueadores beta adrenérgicos resultan útiles en el tratamiento de las arritmias supraventriculares. Además, con el tratamiento crónico, ellos reducen la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Es decir, que disminuyen la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la presión arterial, y en consecuencia reducen el trabajo del corazón y las demandas miocárdicas de oxígeno. En la angina estable crónica, éste parece ser el principal mecanismo por el cual estos fármacos disminuyen la isquemia recurrente.

Incremento del aporte de oxígeno al miocardio: ya se ha comentado anteriormente que los bloqueadores beta adrenérgicos favorecen el aumento de la resistencia vascular coronaria (vasoconstricción de dichos vasos) y no incrementan el flujo sanguíneo coronario.

Sin embargo, se debe señalar que como ellos producen una disminución de la frecuencia cardíaca, tienden a prolongar la duración de la diástole y a incrementar el tiempo de perfusión subendocárdica. Esta acción es importante si se tiene en cuenta que la perfusión miocárdica ocurre durante la diástole (Fig. 14.3).

Durante la sístole, los vasos coronarios son fuertemente comprimidos y en especial los subendocárdicos, por lo que esta zona es la más vulnerable a la isquemia.

La farmacocinética, reacciones adversas, interacciones medicamentosas y contraindicaciones de los bloqueadores beta adrenérgicos se expusieron en el capítulo 13 “Fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial”.

Forma de presentación y dosis recomendadas en la angina. En la tabla 14.4 aparecen las formas de presentación y dosis adecuadas para la angina de pecho.

Tabla 14.4. Forma de presentación de los bloqueadores beta adrenérgicos y dosis recomendadas en la angina.

Fármaco	Forma de presentación	Dosis oral
Atenolol	Tabletas 25 y 100 mg Ampolleta 0,5 mg/10 mL	50 a 200 mg/d 5 a 10 mg i.v. (1 mg/min)
Acebutolol	Cápsulas 200 y 400 mg	200 mg 2 v/d. Hasta 400- 800 mg/d
Metoprolol	Tabletas 50 y 100 mg Ampolleta 1 mg/mL	50 mg 2 v/d. Hasta 100- 400 mg/d
Propranolol	Tabletas 10 y 40 mg Ampolleta 1mg/mL	40 mg 2 o 3 v/d. Hasta 240 mg/d 1 a 3 mg infusión i.v. (1mg/min)

PAE

Valoración

- Medir la presión arterial y el pulso inmediatamente antes de administrar el bloqueador beta adrenérgico. Si el pulso es de 60 latidos por minutos o menos, o la presión sistólica es inferior a 90 mm Hg sin haber consumido el medicamento, avisar al médico de forma inmediata y no administrar el fármaco.
- Interrogar al paciente sobre las características del dolor precordial, su localización, irradiación, intensidad y duración; los factores que lo precipitan (ejercicio, estrés) o si aparece durante el reposo y el momento en que aparece la angina (de día o de noche).

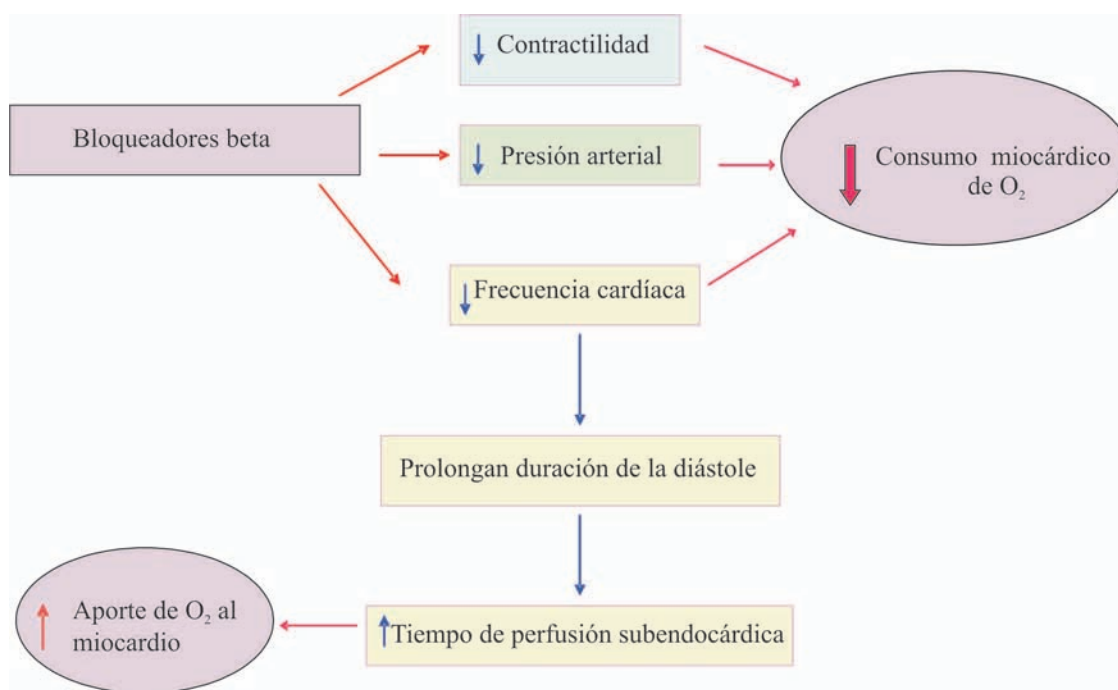


Fig. 14.3. Acciones farmacológicas de los bloqueadores beta adrenérgicos. Estos fármacos reducen las necesidades miocárdicas de oxígeno (consumo de oxígeno) al disminuir la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la presión arterial. Esta es su acción antianginosa fundamental. En el lecho coronario incrementan la resistencia vascular, por lo que no deben emplearse en la angina vasoespástica. Sin embargo, en los pacientes con angina estable crónica, contribuyen, de forma indirecta, a mejorar el aporte de oxígeno, ya que al reducir la frecuencia cardíaca, prolongan el tiempo de perfusión al subendocardio.

- Indagar sobre los fármacos que utiliza para la cardiopatía isquémica y verificar el cumplimiento del tratamiento.
- Indagar por otras enfermedades. Es importante recordar que la presencia de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia severa, los bloqueos aurículoventriculares de 2do. y 3er. grado, la insuficiencia vascular periférica, la insuficiencia cardíaca grado IV y la depresión psíquica grave, limitan el uso de estos medicamentos.
- Prestar atención a la función renal y la hepática. Los bloqueadores beta disminuyen el flujo sanguíneo renal por lo que, en los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda reducir las dosis de los agentes que no se metabolizan en el hígado y se eliminan sin cambios por el riñón (atenolol, nadolol, sotalol). Otros se metabolizan de manera extensa en el hígado (propranolol, metoprolol, acebutolol, timolol, labetalol) y no son de elección si existe enfermedad hepática, en cuyo caso se prefieren los que tienen eliminación renal.
- Interrogar al paciente sobre el consumo de otros fármacos. El profesional de enfermería debe conocer que no es aconsejable asociar los bloqueadores beta con otros medicamentos que produzcan bradicardia, deprimen el nodo aurículoventricular, o reduzcan la contractilidad miocárdica, tales como el verapamilo, el diltiazem, la digoxina, la amiodarona. Otras interacciones que deberá valorar son las siguientes:
 - El hidróxido de aluminio, la colestiramina y el colestipol disminuyen la absorción de los bloqueadores beta y por tanto, reducen sus concentraciones plasmáticas.
 - La rifampicina, fenitoína y fenobarbital, así como el tabaquismo, inducen las enzimas hepáticas y reducen las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores beta adrenérgicos que se degradan a este nivel.

- La cimetidina incrementa las concentraciones de los bloqueadores beta que se metabolizan extensamente en el hígado (propranolol, metoprolol, acebutolol, timolol, labetalol). Para evitar estas interacciones hepáticas, es mejor utilizar los bloqueadores beta que no se metabolizan en el hígado si el paciente toma cimetidina.
- Además, los bloqueadores beta disminuyen el flujo sanguíneo hepático e incrementan las concentraciones sanguíneas y la toxicidad de la lidocaína.
- Indagar sobre la existencia de factores de riesgo cardiovascular.

Intervención

- Monitorear periódicamente el pulso, la presión arterial y la frecuencia respiratoria. Recordar que estos medicamentos causan bradicardia, e hipotensión y pueden producir falta de aire.
- Omitir la dosis si existe intensa bradicardia (50 o menos latidos por minuto) y avisar al médico de forma inmediata.
- Conocer la forma de presentación de los fármacos y verificar las dosis prescritas por el médico, la vía de administración y el horario en que cumplirá las indicaciones.

Educación paciente-familia

- Instruir al paciente y sus familiares sobre las medidas que permiten controlar los factores de riesgo cardiovascular.
- Advertir al paciente que la interrupción repentina del consumo de los bloqueadores beta adrenérgicos, después de un tratamiento prolongado, puede agravar la angina y conducir al infarto agudo del miocardio. Si va a interrumpir el tratamiento, debe hacerlo de forma gradual y ante todo, consultar a su médico.
- Advertir que no debe levantarse bruscamente cuando está acostado y que debe permanecer unos minutos sentado, antes de adoptar la posición erecta, para reducir el riesgo de hipotensión ortostática.
- Recomendar que debe informar a su médico o enfermera (o) si el medicamento le produce mareo, vértigo, confusión, depresión, rash, hemorragias o hematomas inusuales (ya que algunos, como el atenolol, pueden producir trombocitopenia, aunque es raro).
- Explicar que evite realizar labores que requieran concentración o habilidades motoras hasta que sepa cómo lo afectará el medicamento.

- Enseñar a los familiares/paciente la correcta técnica de medir la presión arterial y el pulso, ya que es recomendable conocer estos valores antes de tomar el medicamento.
- Informar, si el paciente es diabético, que los bloqueadores beta pueden enmascarar la taquicardia causada por la hipoglicemia. Igualmente ocurre en el hipertiroidismo.

Evaluación

- Comprobar la respuesta del paciente al tratamiento a corto, mediano y largo plazo.
- Anotar la información reportada por el paciente, así como la obtenida por observación y exploración clínica.
- Comprobar si existen alteraciones en el patrón intestinal y en el de eliminación urinaria. La disminución de la micción puede ser signo de insuficiencia cardíaca.
- Conocer si existen alteraciones del patrón de sueño, ya que algunos bloqueadores beta pueden producir insomnio y pesadillas. También, algunos producen depresión (ej. propranolol).
- Prestar atención a la aparición de manifestaciones de insuficiencia cardíaca (disnea, particularmente durante el ejercicio o cuando el paciente se acuesta, tos nocturna, edemas periféricos o dilatación de las venas del cuello).
- Verificar si existe frialdad de las extremidades, ya que los bloqueadores beta pueden empeorar los síntomas de enfermedad vascular periférica.
- Reportar cualquier reacción adversa que se presente tras la administración del fármaco y avisar al médico para tomar las medidas pertinentes.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio poseen diferentes estructuras químicas. Los medicamentos prototipos de este grupo son el verapamilo, el diltiazem y la nifedipina, aunque en la actualidad existen otros fármacos similares a esta última. Todos son eficaces para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, excepto la nimodipina que se usa en la hemorragia subaracnoidea.

Los efectos de la nifedipina y de los agentes relacionados estructuralmente con ella (dihidropiridinas), difieren de los del verapamilo y el diltiazem, de allí que

en la actualidad los bloqueadores de canales de calcio se clasifican en:

- *Dihidropiridinas*: nifedipina, nicardipina, nimodipina, isradipina, nisoldipina, nitrendipina, felodipina, amlodipina, lacidipina, nivaldipina.
- *No dihidropiridinas*: verapamilo, diltiazem.

Las dihidropiridinas actúan con mayor selectividad sobre el músculo liso vascular que sobre el corazón, mientras que las no dihidropiridinas deprimen de forma más selectiva el miocardio y los nodos sinusal y aurículoventricular, que el músculo liso vascular. Estas diferencias tienen repercusiones clínicas.

Acciones farmacológicas. Los bloqueadores de canales de calcio restauran el equilibrio entre las demandas y el aporte de oxígeno al miocardio, ya que producen una reducción del trabajo cardíaco e incrementan el flujo sanguíneo coronario.

Reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno: los bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos y los no dihidropiridínicos actúan de forma diferente sobre el corazón y sobre el músculo liso vascular.

Corazón: el verapamilo y el diltiazem, al igual que los bloqueadores beta adrenérgicos, deprimen directamente la actividad del nodo sinusal, del aurículoventricular y la contractilidad miocárdica. En consecuencia, reducen el trabajo del corazón y el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir la frecuencia cardíaca y la contractilidad (mayores determinantes del consumo de oxígeno). El efecto dromotrópico negativo que producen, explica la utilidad clínica que tienen ambos medicamentos en el tratamiento de las arritmias supraventriculares. En contraste, las dihidropiridinas no actúan sobre los nodos y producen un inotropismo negativo modesto que carece de interés en la clínica ya que queda enmascarado por la activación simpática refleja que ellas producen.

Vasos sanguíneos: todos los bloqueadores de canales de calcio reducen la resistencia vascular periférica (son vasodilatadores arteriales). Sin embargo, esta acción es más manifiesta con las dihidropiridinas que con el verapamilo o el diltiazem. Prácticamente no afectan el lecho venoso. De esta forma, reducen la presión arterial, la poscarga, la tensión de la pared ventricular, el trabajo cardíaco y el consumo miocárdico de oxígeno.

Como se observa, el verapamilo y el diltiazem reducen las necesidades miocárdicas de oxígeno, tanto por sus efectos directos sobre el corazón (inotropismo y cronotropismo negativos), como por sus acciones so-

bre los vasos sanguíneos (vasodilatación), mientras que los efectos de las dihidropiridinas son fundamentalmente periféricos (en los vasos sanguíneos). Estas acciones producen beneficios en los pacientes con angina estable crónica.

Incremento del aporte de oxígeno al miocardio: en el lecho vascular coronario, los bloqueadores de los canales de calcio producen vasodilatación, tanto de las arterias epicárdicas, como de los pequeños vasos de resistencia e incrementan el flujo coronario total y el aporte de oxígeno al miocardio. Son de gran utilidad para combatir el vasospasmo coronario, como el que se observa en la angina vasoespástica o variante de Prinzmetal (Fig. 14.4).

Efectos hemodinámicos. Como se ha visto, los bloqueadores de canales de calcio producen vasodilatación y descenso de la presión arterial. Secundariamente a este efecto, pueden incrementar la actividad simpática por vía refleja y producir taquicardia, incremento de la contractilidad miocárdica y del gasto cardíaco, con el resultante aumento del trabajo cardíaco y del consumo de oxígeno por el miocardio. En determinadas condiciones, estos cambios pueden favorecer la aparición de episodios de angina.

La activación simpática refleja es mayor con las dihidropiridinas que con el verapamilo y el diltiazem, ya que, como se mencionó anteriormente, las primeras tienen mayor selectividad vascular y carecen de acciones directas sobre el corazón.

Sin embargo, los efectos hemodinámicos que producen las dihidropiridinas dependen del fármaco y de la duración de su acción. La taquicardia refleja se observa principalmente con las dihidropiridinas de acción corta y liberación inmediata (ej. nifedipina de acción corta), ya que producen oscilaciones bruscas de la presión arterial y activación simpática refleja intermitente, lo que pudiera explicar el incremento de riesgo de infarto del miocardio reportado con el uso de estos medicamentos. Por el contrario, los preparados de liberación sostenida (ej. nifedipina de liberación sostenida) y las de acción prolongada (ej. amlodipina, felodipina), producen concentraciones plasmáticas estables y causan una modesta activación simpática. La acción vasodilatadora se pone de manifiesto de forma gradual y producen menos taquicardia. Estas últimas son las que se recomiendan en la actualidad.

En el caso de las no dihidropiridinas, la taquicardia refleja inducida por el efecto vasodilatador queda enmascarada por sus efectos cronotrópicos negativos ejercidos directamente sobre el nodo sinusal.

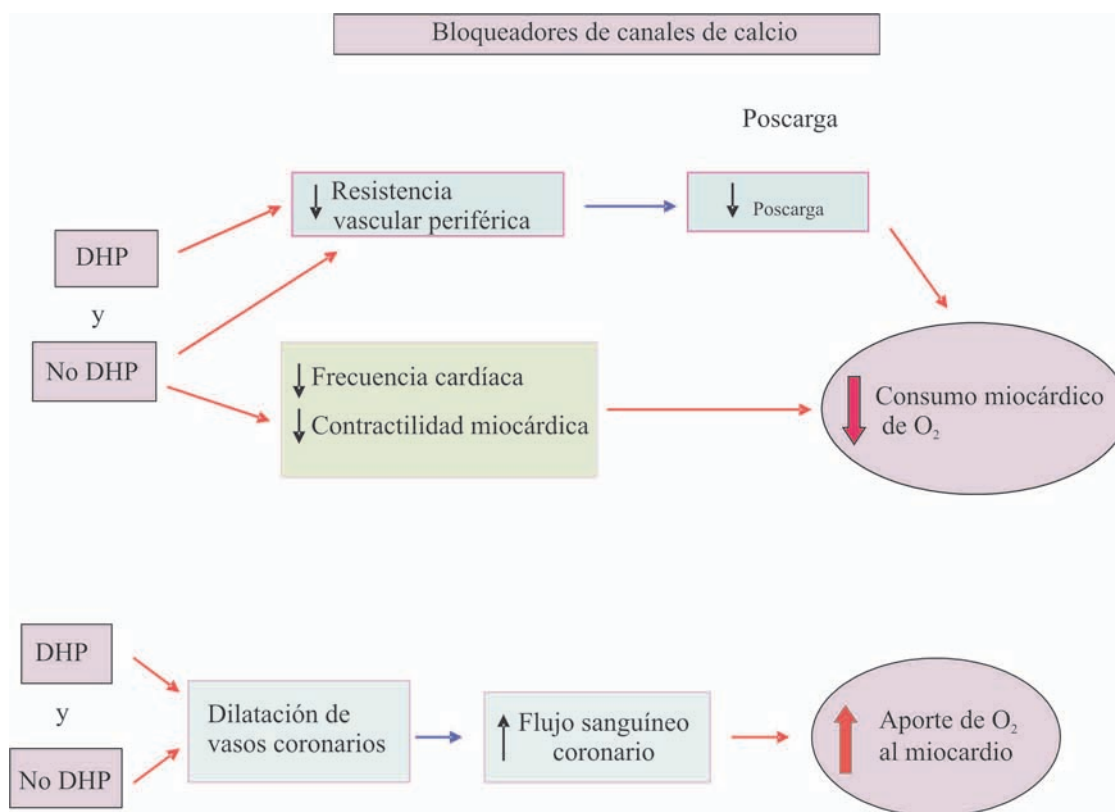


Fig. 14.4. Acciones farmacológicas de los bloqueadores de canales de calcio. Las dihidropiridinas (DHP), como la nifedipina, así como las no dihidropiridinas (no DHP), como el verapamilo y el diltiazem, reducen el consumo de oxígeno por el miocardio, ya que disminuyen la resistencia vascular sistémica, la presión arterial y la poscarga. No producen cambios en la capacitancia venosa. Adicionalmente, las no DHP reducen la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, acciones que contribuyen también a disminuir las necesidades miocárdicas de oxígeno. En el lecho coronario, todos los bloqueadores de canales de calcio (DHP y no DHP) producen dilatación de las arterias epicárdicas y de los vasos de resistencia e incrementan el flujo coronario total.

Mecanismo de acción. El calcio interviene en la regulación de numerosos procesos intracelulares. En el músculo liso vascular y en el tejido cardíaco, la activación del proceso contráctil (interacción entre la actina y la miosina) se efectúa en presencia de calcio. Normalmente el calcio penetra al interior de las células a través de canales dependientes de voltaje y de canales operados por receptores. Los canales cuya apertura dependen del voltaje son de tres tipos: canales tipo L, T y N y están localizados en diferentes tejidos.

Los bloqueadores de canales de calcio se unen a los canales tipo L e impiden la entrada lenta del calcio al interior de las células del músculo liso vascular y al músculo y tejido de conducción eléctrica del corazón. De esta forma, reducen las concentraciones de calcio que son necesarias para que ocurra la contracción.

Farmacocinética. Los bloqueadores de canales de calcio se absorben bien cuando se administran por vía

oral. Sin embargo, su biodisponibilidad disminuye a causa de un elevado metabolismo de primer paso. Una excepción es la amlodipina, que posee una biodisponibilidad mayor.

La administración de nifedipina de acción rápida por vía sublingual produce una absorción lenta y escasa en comparación con la vía oral; además, su empleo en el tratamiento de las crisis hipertensivas se ha asociado con accidentes vasculares isquémicos e infarto agudo del miocardio, por lo que no se recomienda.

En la tabla 14.5 aparecen algunas de las características farmacocinéticas de los bloqueadores de canales de calcio.

Reacciones adversas. En general son bien tolerados y sus principales efectos indeseables guardan relación con sus acciones en el aparato cardiovascular.

Dihidropiridinas: con frecuencia producen cefalea, rubor facial, palpitaciones, hipotensión, mareo, náusea,

Tabla 14.5. Características farmacocinéticas de los bloqueadores de canales de calcio.

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas %	T _{1/2} (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

sea, edemas periféricos que no responden a los diuréticos. Con la nifedipina de acción corta se ha reportado angina de pecho, infarto agudo del miocardio y empeoramiento de una insuficiencia cardiaca.

Ocasionalmente producen falta de aire, tos, congestión nasal, calambres musculares, mialgias, cansancio inusual y constipación.

Con menor frecuencia pueden causar rash, urticaria, artritis, hiperplasia gingival, y trastornos gastrointestinales.

No dihidropiridinas: el verapamilo frecuentemente produce constipación. De forma ocasional puede producir mareo, cefalea, astenia, náusea, edemas periféricos, hipotensión, bradicardia, rash, falta de aire y raramente se observa alteraciones del sueño, visión borrosa, diarrea, confusión, sequedad de la boca, palpitaciones, alopecia y dolores musculares.

Con el uso del diltiazem se ha reportado con mayor frecuencia: mareo, debilidad, cefalea, edemas periféricos, bradicardia. Ocasionalmente produce astenia, temblor, insomnio, constipación, náusea, rash, rubor y aumento de la micción. Con menor frecuencia produce alteraciones del sueño, trastornos psiquiátricos (ej. depresión), nerviosismo, vómito, diarrea, sequedad de la boca, acúfenos y temblor.

La administración intravenosa de verapamilo o diltiazem puede producir bradicardia severa, asistolia, bloqueo de la conducción aurículoventricular e insuficiencia cardiaca. Estas graves reacciones se observan, sobre todo, en los pacientes con enfermedad del nodo sinusal, trastornos de la conducción aurículoventricular o que estén recibiendo tratamiento con bloqueadores beta adrenérgicos.

Interacciones medicamentosas. En la tabla 14.6 aparecen las interacciones medicamentosas de los bloqueadores de los canales de calcio.

Contraindicaciones. Ver tabla 14.7.

Tabla 14.6. Interacciones medicamentosas de los bloqueadores de los canales de calcio.

Tipo de fármaco	Interacciones
Nifedipina	Nifedipina incrementa los niveles plasmáticos de la fenitoína, la quinidina y el litio. Cimetidina incrementa niveles plasmáticos de nifedipina al inhibir su metabolismo hepático. El uso conjunto de nifedipina y otros vasodilatadores (ej. nitratos), incrementa el riesgo de hipotensión severa.
Verapamilo y diltiazem	Asociados con bloqueadores beta adrenérgicos, se incrementan los efectos depresores sobre la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la conducción aurículoventricular (efecto aditivo). Verapamilo incrementa las concentraciones plasmáticas de digoxina. No emplear en el tratamiento de la intoxicación digitalica por peligro de bloqueo aurículoventricular. Si no existe bloqueo aurículoventricular o intoxicación digitalica, pueden administrarse conjuntamente, aunque se aconseja reducir las dosis del digitalico. Esta interacción es ligera con el diltiazem. Incrementan los niveles plasmáticos de la carbamazepina, la quinidina y la teofilina. Disopiramida incrementa el efecto inotrópico negativo del verapamilo.

Tabla 14.7. Contraindicaciones de los bloqueadores de los canales de calcio.

Fármaco	Contraindicaciones
Nifedipina	Estenosis aórtica, insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica, angina inestable (en ausencia de bloqueo beta), taquicardia preexistente, infarto agudo del miocardio, shock cardiogénico, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.
Verapamilo	Enfermedad del nodo sinusal, bloqueo aurículoventricular de 2do. y 3er. grado, bradicardia severa, insuficiencia cardiaca, taquicardia ventricular con complejo QRS amplio, síndrome de Wolf-Parkinson-White complicado por fibrilación auricular.
Diltiazem	Similares a las del verapamilo.

Vía de administración. Los bloqueadores de canales de calcio se administran por vía oral en el tratamiento de la angina estable y la vasoespástica. El verapamilo y el diltiazem se utilizan por vía intravenosa en las taquicardias supraventriculares. La nicardipina está disponible para administración intravenosa.

Formas de presentación y dosis. Ver tabla 14.8.

Tabla 14.8. Formas de presentación de los bloqueadores de canales de calcio y dosis recomendadas.

Fármaco	Dosis usual (mg)	Intervalo de dosis (horas)
Amlodipina	5-10	Una vez al día
Diltiazem (liberación inmediata)	30-80	Cada 6 a 8 h
Diltiazem (liberación sostenida) ^(a)	120-480	Una vez al día
Felodipina	5-10	Una vez al día
Isradipina	2,5-10	Cada 12 h
Nifedipina (liberación inmediata)	30-90	Cada 8 h
Nifedipina (liberación sostenida) ^(a)	30-90	Una vez al día
Nisoldipina	20-40	Cada 6 h
Nicardipina	20-40	Cada 8 h
Nitrendipina	20	1 o 2 veces al día
Verapamilo (liberación inmediata)	40-120	2 o 3 veces al día
Verapamilo (liberación sostenida) ^(a)	180-240	Una vez al día

^{a)} Las tabletas de liberación sostenida no deben triturarse.

PAE

Valoración

- Medir la presión arterial antes de administrar bloqueadores de los canales de calcio con el fin de comprobar si existe hipotensión arterial. En el caso de las no dihidropiridinas (verapamilo, diltiazem), debe chequearse, además, el pulso inmediatamente antes de administrarlos, para valorar si existe bradicardia.
- Interrogar al paciente sobre las características del dolor precordial, su localización, irradiación, intensidad y duración; los factores que lo precipitan (ejercicio, estrés) o si aparece durante el reposo, así como el momento en que aparece la angina (de día o de noche).
- Indagar sobre los fármacos que utiliza para la cardiopatía isquémica y verificar el cumplimiento del tratamiento.

- Prestar atención a la función renal y hepática.
- Interrogar al paciente sobre el consumo de otros fármacos. La enfermera (o) debe conocer que no es aconsejable asociar el verapamilo o el diltiazem con otros medicamentos que produzcan bradicardia, deprimen el nodo auriculoventricular, o reduzcan la contractilidad miocárdica (ver interacciones farmacológicas).
- Indagar sobre la existencia de factores de riesgo cardiovascular.

Intervención

- Conocer la forma de presentación de los fármacos y comprobar si son de liberación sostenida o de acción corta.
- Verificar las dosis prescritas por el médico y la vía de administración, así como el horario en que cumplirá las indicaciones.
- Monitorear la presión arterial y el pulso antes de administrar el fármaco y después, hacerlo periódicamente. Si la presión sistólica es inferior a 90 mm Hg o el pulso es menor de 60 latidos por minuto, sin haber consumido el medicamento, avisar al médico de forma inmediata y no administrar el fármaco.
- Realizar el cálculo de la dosis para la administración intravenosa de verapamilo o diltiazem en caso de taquiarritmias supraventriculares y monitorear periódicamente el electrocardiograma. Notificar de inmediato al médico si existen alteraciones del mismo (prolongación del intervalo PR, frecuencia ventricular rápida, bradicardia severa, asistolia).
- Asistir al paciente si presenta vértigo o desvanecimientos.

Educación paciente-familia

- Instruir al paciente y sus familiares sobre las medidas que permiten controlar los factores de riesgo cardiovascular.
- Advertir al paciente que el tratamiento con bloqueadores de canales de calcio no debe interrumpirse bruscamente; si va a interrumpir el tratamiento, debe hacerlo de forma gradual.
- Explicar que el cumplimiento del tratamiento tal y como lo prescribió el médico es esencial para lograr el control de la angina.
- Advertir que no debe levantarse bruscamente cuando está acostado y que debe permanecer unos minutos sentado, antes de adoptar la posición erecta, para reducir el riesgo de hipotensión.
- Recomendar que debe informar a su médico o enfermera (o) si siente falta de aire, latidos cardíacos irregulares, vértigo, náuseas o constipación.

- Advertir que las tabletas de liberación sostenida se toman con el estómago vacío y no se deben triturar, ni masticar.
- Recomendar no tomar nifedipina conjuntamente con jugo de toronja, para evitar una excesiva hipotensión (incrementa su biodisponibilidad oral).
- Explicar, a los pacientes que usan no dihidropiridinas, que deben evitar realizar trabajos que requieran concentración o habilidades motoras, hasta que los efectos del tratamiento estén establecidos.
- Enseñar a los familiares y al paciente la correcta técnica de medir la presión arterial y el pulso, ya que es recomendable conocer estos valores antes de tomar el medicamento.

Evaluación

- Comprobar la respuesta del paciente al tratamiento a corto, mediano y largo plazo.
- Anotar la información reportada por el paciente, así como la obtenida por observación y exploración clínica.
- Comprobar si existen edemas periféricos maleolares (y en la región sacra si el paciente está encamado).
- Vigilar si existe alteración del patrón intestinal, particularmente con el uso de verapamilo (constipación).
- Interrogar al paciente sobre la aparición de cefalea o decaimiento.
- Reportar cualquier reacción adversa que se presente tras la administración del fármaco y avisar al médico para tomar las medidas pertinentes.

Terapéutica combinada de la angina de pecho.

En resumen, se puede señalar que en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica se debe tomar en consideración el control de los factores de riesgo, cumplimiento de las medidas no farmacológicas y el tratamiento farmacológico.

Con respecto a este último, a veces será necesario utilizar más de un fármaco antianginoso para controlar los síntomas de la angina y evitar la recurrencia de episodios isquémicos.

Asociaciones recomendadas:

- Nitratos + bloqueadores beta adrenérgicos: 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 beta adrenérgicos.

- Bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas + bloqueadores beta adrenérgicos: esta combinación puede ser útil, ya que los bloqueadores beta se oponen al efecto cronotrópico 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 + 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.
- Nitratos + bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas + bloqueadores beta adrenérgicos: 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.

Asociaciones no recomendadas:

- Nitratos + bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas: ya que 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 beta adrenérgicos + diltiazem o verapamilo: porque tanto los bloqueadores beta, como los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridinas disminuyen la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la conducción aurículoventricular, por lo que la asociación entre ellos puede producir bradicardia severa, precipitar una insuficiencia cardíaca y causar bloqueo aurículoventricular.

Otra estrategia terapéutica para los pacientes con cardiopatía isquémica es la revascularización coronaria mediante angioplastia transluminal percutánea o la cirugía. En la última década se han logrado muy buenos resultados con su empleo. Sin embargo, su impacto en

la población todavía es limitado ya que aún muchos hospitales no cuentan con los recursos necesarios.

En el futuro, la terapia génica y la angiogénica, que consiste en estimular el crecimiento de la circulación colateral a partir de vasos preexistentes y de restablecer el flujo en las áreas isquémicas del corazón, podrían convertirse en los tratamientos más eficaces de la cardiopatía isquémica.

Bibliografía

- Abrams, J. (2005): Chronic Stable Angina. *N Engl J Med*; 352 (24): 2524-33.
- Anónimo (1997): El mito de la nifedipina sublingual en el tratamiento de la crisis hipertensiva. *Butletí Groc*; 10 (4): 13-14.
- Anónimo (2000): Prevención secundaria del infarto agudo del miocardio. *Boletín de Información Terapéutica para la APS*; 5: 1-7.
- Anónimo (2000): Tackling myocardial infarction. *Drug and Therapeutics Bulletin*; 38 (3): 17-20.
- Anónimo (2001): Which Beta-Blocker? *The Medical Letter*; 43: 9-10.
- Arguedas, J.A. (2004): Bloqueadores de los Canales de Calcio. Actualización en Farmacoterapia. Actualización Médica Periódica. Disponible en: http://www.ampmd.com/docs_pdfs/32-02-04-AF-pdf.
- Arguedas, J.A. (2004): Nitratos. Actualización en Farmacoterapia. Actualización Médica Periódica. Disponible en: http://www.ampmd.com/docs_pdfs/34-03-04-AF-pdf.
- Arguedas, J.A. (2006): Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Woman and Men. A sex-specific Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Actualización Médica Periódica. Disponible en: http://www.ampmd.com/docs_pdfs/57-02-06-AM-pdf.
- Bertrand, M.E., Simoons, M.L., Fox, K.A., Wallentin, L.C., Hamm, C.W., McFadden, E. et al. (2002): Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*; 23: 1809-1840.
- Braunwald, E., Antman, E.M., Beasley, J.W. et al. 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 Guidelines (Committee on the Management of patients with Unstable Angina). *Circulation*; 106: 1893-1900.
- Cáceres Lóriga, F.M., Ramírez Hernández, R.A. (2002): Protocolo de tratamiento de la Cardiopatía Isquémica en atención primaria de salud. *Rev Cubana Farm*; 36 (1): 69-72.
- Corti, R., Farkouh, M.E., Badimon, J.J. (2002): The Vulnerable Plaque and Acute Syndromes. *Am J Med*; 113: 668-80.
- De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K., Brotons, C., Cifkova, R., Dallongeville, J. et al. (2003): European guidelines 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: 1601-1610.
- Dueñas Herrera, A., Ramírez Rodríguez, M. (2001): Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Rehabilitación de la Cardiopatía Isquémica. *RESUMED*; 14 (4): 157-9.
- Fox, K., Alonso, M.A., Ardissino, D., Buszman, P. 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): 940-46.
- Gibbons, R.J., Abrams, K., Daley, J., Deedwania, P.C., Douglas, J.S., Ferguson, T.B. Jr., Fihn, S.D., Fraker, T.D. Jr., Gardin, J.M., O'Rourke, R.A., Pasternak, R.C., Williams, S.V. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: areport of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on 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*. 10ma. ed. New York: McGraw-Hill.
- Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Merz, N.B., Hunninghake, D.B. et al. (2004): Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*; 110: 227-239.
- Hirai, N., Kawano, H., Yasue, H., Shimomura, H., Miyamoto, S., Soejima, H. et al. (2003): Attenuation of nitrate tolerance and oxidative stress by an angiotensin II receptor blocker in patients with coronary spastic angina. *Circulation*; 108 (12): 1446-50.
- Katzung, B., Chatterjee, K. (2007): *Vasodilators & the Treatment of Angina Pectoris* En *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10ma. Edición, McGraw Hill-Lange, pp. 184-200.
- La Rosa, J.C., Grundy, S.M., Walters, D.P. et al. (2005): Intensive Lipid Lowering with Atrovastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*; 352: 1425-1435.
- López-Sendón, J., Swedberg, K., McMurray, J., Tamargo, J., Maggioni, A.P., Dargie, H. et al. (2004): Expert Consensus Document on β -Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*; 25: 1341-1362.
- Patrono, C., Bachmann, F., Baigent, C., Bode, C., De Caterina, R., Charbonnier, B. 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): 166-181.
- Peña, C., Menéndez, O.M., Izquierdo, R., Cabrera, J.J., Yodo, N., Martínez, A., Collazo, Y. (2003): Valoración Farmacológica del Tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio en el Hospital "10 de Octubre". *Rev Cub de Farmacia* 2004; 38 (2): 224.
- Ramírez Rodríguez, M., Debs Pérez, G. (2001): El problema de la Cardiopatía Isquémica en Cuba. *RESUMED*; 14 (4): 160-1.
- Ramsay, S.E., Whincup, P.H., Lawlor, D.A., Papacosta, O., Lennon, L.T., Thomas, M.C., Ebrahim, S. and Morris, R.W. (2006): Secondary prevention of Coronary Heart Disease in Older Patients after the National Service Framework: Population Based Study. *BMJ*; 332: 144-145.
- Show, V., Barry, P., Fihn, S.D. et al. (2004): Evaluation of Primary Care Patients with Chronic Stable Angina: Guidelines from The American College of Physicians. *Ann Intern Med*; 141: 57-64.
- Van de Werf, F., Ardissino, D., Betriu, A., Cokkinos, D.V., Falk, E., Fox, A.A., Julia D., Lengyel, M., Neumann, F.J., Ruzyllo, W., Thysegen, C., Underwood, S.R., Vahanian, A., Verheugt, F., Wijns, W. (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 Cardiology. *Eur Heart J*; 24: 28-66.



Capítulo 15

Fármacos hipolipemiantes

Dra. Neylim Blanco Hernández

La cardiopatía isquémica, en más del 95 % de los casos, es debida a una lesión aterosclerótica producida por la interacción de múltiples factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, hábito de fumar y las hiperlipoproteinemias con un papel relevante. Numerosos estudios han demostrado la asociación entre hipercolesterolemia y mortalidad por arteriopatía coronaria, especialmente en individuos con múltiples factores de riesgo; por otra parte, también ha sido evidenciada la eficacia del tratamiento hipolipemiente en la disminución de la mortalidad cardiovascular, la mortalidad general y de los fenómenos cerebrovasculares, mediante la reducción del colesterol plasmático.

La hiperlipemia se refiere al aumento de los niveles plasmáticos de colesterol o triglicéridos por encima de los valores óptimos o deseados; hiperlipemia es sinónimo de hiperlipoproteinemia, entendiéndose ésta como

el incremento de los niveles plasmáticos de lipoproteínas.

Las hiperlipoproteinemias (HPL) son el resultado de un trastorno genético, de diversas enfermedades, de influencias ambientales o de una combinación de estas causas.

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares hidrosolubles, compuestos por una fracción lipídica (fosfolípidos, triglicéridos y colesterol y sus ésteres) y otra proteica, las apolipoproteínas, identificadas por letras desde la A hasta la G; cuya función es la transportación de los lípidos en el plasma. Se conocen 6 tipos de lipoproteínas, dependiendo de su densidad, la composición lipídica y el contenido de apoproteína (tabla 15.1).

Los quilomicrones, las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) e IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) son ricas en triglicéridos, mientras que las LDL (lipoproteínas de baja densidad), HDL (lipoproteínas

Tabla 15.1. Características de las principales clases de lipoproteínas.

Lipoproteína	Densidad (g/mL)	Principales lípidos	Movilidad electroforética
Quilomicrones y remanentes	<< 1,006	Triglicéridos de la dieta	Permanecen en el origen
VLDL (de muy baja densidad)	< 1,006	Triglicéridos endógenos	Pre- β
IDL (de densidad intermedia)	1,006 a 1,019	Esteres de colesterol y triglicéridos	Pre- β lento
LDL (de baja densidad)	1,019 a 1,063	Esteres de colesterol	β
HDL (de alta densidad)	1,063 a 1,210	Esteres de colesterol y fosfolípidos	α
Lp (a) (lipoproteína a)	1,055 a 1,085	Esteres de colesterol	Pre- β lento

de alta densidad) y Lp (a) contienen ésteres del colesterol. Las LDL transportan el 60 a 75 % del colesterol sintetizado en el hígado hacia los tejidos periféricos, entre ellos las paredes arteriales; mientras que las HDL llevan el colesterol extrahepático hacia el hígado, removiéndolo de los tejidos periféricos; por lo que las LDL son consideradas lipoproteínas proaterógenas, a diferencia de las HDL que se consideran protectoras. Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas pueden causar hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambas. Estos pueden ser primarios: aquellos en que la hipercolesterolemia se produce de manera primaria, por elevación de LDL, la hipertrigliceridemia por elevación de las VLDL o quilomicrones o ambos y aquellos que generan, tanto aumento del colesterol como de los triglicéridos, debido a trastornos mixtos. La hiperlipoproteinemia secundaria es el resultado de otra enfermedad o alteración metabólica, como ocurre en la diabetes mellitus (DM), el síndrome nefrótico, hipotiroidismo, uremia, hepatopatías crónicas o alcoholismo y puede ser inducida por medicamentos como anticonceptivos orales, bloqueadores β -adrenérgicos, glucocorticoides y tiazidas (tabla 15.2).

Se ha recomendado un método práctico para la evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia según

las concentraciones plasmáticas de colesterol y la presencia o no de factores de riesgo de arteriopatía coronaria (tabla 15.3).

Los pilares del tratamiento de las hiperlipoproteinemias son el control de la enfermedad causal, la dieta y los medicamentos hipolipemiantes.

El tratamiento y control de la enfermedad causal en las HPL secundarias son los elementos esenciales para mejorar las alteraciones lipídicas y deben preceder al uso de hipolipemiantes; los pacientes tratados con medicamentos hiperlipémicos, deben sustituirlos si aparecen cifras elevadas de lipoproteínas.

La dietoterapia es la piedra angular del tratamiento de las HPL. La dieta debe ser pobre en colesterol y grasas saturadas, rica en carbohidratos complejos y fibra vegetal, así como proveedoras de las calorías necesarias para alcanzar y mantener el peso ideal; si pasados 3 meses se mantienen cifras elevadas de colesterol (> 200 mg/dL o 5,17 mmol/L), entonces se comienza el tratamiento medicamentoso manteniendo la dieta.

Los medicamentos hipolipemiantes pueden dividirse en 3 grupos:

1. Fármacos que afectan la síntesis del colesterol y de las lipoproteínas: ácido nicotínico, policosanol, estatinas y probucol.

Tabla 15.2. Hiperlipoproteinemias.

Tipo	Anomalías lipídicas	Causas primarias	Secundarias	Características
I	Q	Deficiencia familiar de lipasalipoproteica	Lupus eritematoso sistémico, DM	Hepatosplenomegalia, xantomas eruptivos y lipemia retiniana
IIa	LDL	Hipercolesterolemia familiar (anomalías de los receptores de LDL)	Hipotiroidismo, síndrome nefrótico, glucocorticoides	Todas las edades: xantomas planos, tendinosos o tuberosos, existencia de parientes afectados, vasculopatías
IIb	LDL y VLDL	Hiperlipemia mixta familiar	DM, obesidad, hepatitis crónica, síndrome nefrótico, glucocorticoides, tiazidas y propranolol	Adultos: no hay xantomas, existencia de parientes afectados, vasculopatías
III	IDL	Disbetalipoproteinemia familiar	DM, hipotiroidismo, gammapatía monoclonal	Adultos: xantomas palmares tuberoeruptivos o de ambos tipos y vasculopatías
IV	VLDL	Hipertrigliceridemia familiar	DM, obesidad, uremia, síndrome nefrótico, alcoholismo, stress, anticonceptivos orales	Adultos: no hay xantomas, concentraciones elevadas de glucosa y ácido úrico y vasculopatías
V	Q y VLDL	Hipertrigliceridemia mixta familiar	DM, obesidad, alcoholismo, embarazo, anticonceptivos orales	Adultos: xantomas eruptivos, hepatosplenomegalia, dolor abdominal, pancreatitis

Tabla 15.3. Pautas para la clasificación de concentraciones plasmáticas de colesterol y vigilancia de las mismas.

Colesterol total	LDL-colesterol	Clasificación	CPI** o factores de riesgo para la misma	Vigilancia
< 200 mg/dL o < 5,17 mmol/L	< 130 mg/dL o < 3,36 mmol/L	Deseable	No	Se repite la prueba sanguínea en el transcurso de 5 años
	≤ 100 mg/dL o ≤ 2,59 mmol/L		Sí	Más evaluación, dietoterapia
200 a 239 (mg/dL) o 5,17 a 6,20 (mmol/L)	130 a 159 (mg/dL) o 3,36 a 4,13 (mmol/L)	Límitrofe alta	No	Dietoterapia y revisión anual
			Sí	Más evaluación, dietoterapia y posible farmacoterapia
≥ 240 mg/dL o ≥ 6,21 mmol/L	≥ 160 mg/dL o ≥ 4,14 mmol/L	Alta	No	Dietoterapia, farmacoterapia si la LDL ≥ 190 mg/dL ó 4,92 mmol/L
			Sí	Dietoterapia y farmacoterapia

*Tomado de Goodman & Gilman, Recomendaciones del National Cholesterol Education Program de EUA.

**Cardiopatía isquémica.

2. Fármacos que afectan la remoción de lipoproteínas de la circulación: colestiramina y colestipol.
3. Fármacos que afectan el metabolismo intravascular de las lipoproteínas: fibratos, dextrotiroxina.

Ácido nicotínico

El ácido nicotínico (ácido-3-carboxílico) es una vitamina hidrosoluble del complejo B, también utilizada en la profilaxis y tratamiento de la pelagra y como vasodilatador. Sus propiedades hipolipemiantes no se relacionan con su función como vitamina, produce un aumento de las cifras bajas de HDL y disminuye las de VLDL y de LDL. Cuando se tolera, es eficaz tanto como tratamiento primario, como coadyuvante.

Mecanismo de acción. Un efecto primario del ácido nicotínico parece ser el decremento de la producción de LDL, que puede deberse, al menos en parte, a la inhibición temporal de la lipólisis. También puede haber un aumento de la depuración de VLDL, quizás debido a un incremento de la actividad de la lipasa lipoproteica. Además, el ácido nicotínico incrementa las concentraciones de HDL-colesterol por medio de uno o varios mecanismos que no están bien esclarecidos. No altera las tasas de síntesis de colesterol o la excreción de ácidos biliares.

Farmacocinética. Se absorbe fácilmente por el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones

plasmáticas máximas entre 30 y 60 min. Se distribuye ampliamente, su vida media breve (1 h) hace necesaria su dosificación frecuente. Las dosis altas se eliminan a través de depuración renal sin cambios; a dosis bajas sus principales productos de excreción son metabolitos, productos del catabolismo de los nucleótidos piridínicos (NAD y NADP).

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. El ácido nicotínico genera muchos efectos adversos. Los más comunes son el rubor intenso y el prurito concomitante, casi siempre en la cara y la parte superior del cuerpo, producidos por la vasodilatación, cuya frecuencia e intensidad pueden disminuir con el uso persistente en el transcurso de una a dos semanas y en algunos pacientes se alivian al administrar 300 mg de aspirina de 30 min a 1 h antes de la ingestión del mismo. También pueden aparecer síntomas gastrointestinales como dispepsias, náuseas, vómitos, diarreas, que se reducen si se acompaña la ingestión del medicamento con las comidas. Puede producir úlcera péptica, por lo que la existencia de este antecedente constituye una contraindicación para el empleo de este medicamento.

Pueden aparecer alteraciones de la función hepática (transaminasas elevadas, insuficiencia hepática), aumento de la glicemia en ayunas, disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento del ácido úrico; por

lo que no se recomienda su uso en pacientes con antecedentes o riesgo de diabetes mellitus, hepatopatías y gota.

Otros efectos adversos menos frecuentes son hipotensión ortostática, pérdida de la visión por maculopatía óptica y ambliopía tóxica, arritmias cardíacas y raramente puede precipitar acantosis nigrans e hiperpigmentación. La utilización combinada de ácido nicotínico y una estatina incrementa el riesgo de miositis y rabdomiolisis.

Preparados, usos, dosis y vías de administración. Las preparaciones de ácido nicotínico están disponibles en forma de tabletas de 50 mg para la vía oral. La dosis habitual es de 2 a 6 g/d, dividida en 3 dosis que se toman con las comidas; regularmente se recomienda a los pacientes comenzar con 100 mg 3 veces al día e ir incrementando la dosis en 300 mg semanalmente, según la tolerancia del paciente, hasta alcanzar 1 a 2 g al día.

Debido a sus efectos adversos se utiliza más comúnmente como coadyuvante, para disminuir las cifras de LDL en sujetos con hipercolesterolemia familiar (IIa) que ya reciben un secuestrador de ácidos biliares, o una estatina, o ambos. Un segundo uso es en pacientes con cifras bajas de HDL y altas de triglicéridos, como en la hiperlipoproteinemia familiar (III), en combinación con una estatina y en la hiperlipemia mixta con cifras altas de colesterol y triglicéridos (IIb). Finalmente, a altas dosis puede ser útil para prevenir pancreatitis en sujetos con hipertrigliceridemia y síndrome de quilomicronemia que no muestran respuesta al gemfibrozil.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar al paciente o sus familiares si tiene antecedentes de alergia al ácido nicotínico, úlcera péptica, hipotensión, DM, gota o alguna hepatopatía, situaciones que pueden contraindicarlo o establecer precauciones para su uso.
- Comprobar conocimientos, recursos y dificultades del paciente para la administración oral del medicamento.
- Indagar factores fisiológicos (visuales, alteraciones de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

- Indagar sobre el uso de otros medicamentos como inhibidores de la HMG CoA reductasa y antihipertensivos, con los que se pudiera producir interacciones.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el medicamento.
- Verificar si es factible la vía oral.
- Verificar que se dispone de los recursos necesarios para tratar una reacción anafiláctica si se produce.
- Administrar el medicamento con alimentos o antiácidos para disminuir el daño a la mucosa gástrica.
- Instruir al paciente en todo lo relacionado con su enfermedad y su tratamiento.
- Aconsejarlo a que se adhiera al régimen dietético como eslabón esencial del tratamiento, la disminución del peso corporal y la práctica de ejercicios físicos.
- Alertar al paciente sobre los posibles efectos adversos, la tolerancia que se produce a algunos de ellos después de 2 semanas de tratamiento continuado, al disminuir la dosis o con el uso de 300 mg de aspirina, 30 min a 1 h antes de la administración.
- Explicar la dosificación, los intervalos de dosis y el tiempo total de tratamiento.
- Instruir al paciente en que no debe masticar la tableta, que puede tomarla con alimentos.
- Orientar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar a su médico.

Evaluación

- Vigilar los posibles efectos adversos como el enrojecimiento de la piel, los trastornos gastrointestinales, mialgias, hipotensión postural, entre otros.
- Monitorear las cifras de colesterol, glucosa, ácido úrico, pruebas de función hepática.

Policosanol

El policosanol (PPG) es un producto natural constituido por una mezcla de alcoholes alifáticos primarios, aislado y purificado a partir de la caña de azúcar. Es un medicamento de incorporación relativamente reciente a la práctica clínica. Su principal efecto es la disminución del colesterol total y las cifras de LDL-colesterol, también aumenta moderadamente la concentración de HDL, mientras que su efecto sobre los triglicéridos es discreto.

Además de sus acciones sobre el metabolismo lipídico, ha sido demostrada su actividad antiagregante plaquetaria. Algunos estudios indican que disminuye la cantidad de células endoteliales circulantes y también produce un efecto protector ante el stress oxidativo.

Mecanismo de acción. El policosanol actúa inhibiendo la síntesis de colesterol, lo que estimula los mecanismos de incorporación de LDL al hepatocito desde el plasma a través de receptores específicos. Su actividad antiagregante plaquetaria parece estar asociada a una disminución de las concentraciones de tromboxano.

Farmacocinética. Tiene una absorción oral limitada, alcanza picos máximos de concentraciones plasmáticas entre los 30 y los 120 min. Se distribuye rápidamente, preferentemente en el hígado. Se excreta principalmente a través de las heces y la bilis, su excreción renal es irrelevante.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Por ser un medicamento relativamente nuevo su seguridad a largo plazo no ha sido establecida, no obstante se plantea que tiene una excelente seguridad y tolerabilidad, con una frecuencia total de efectos adversos reportados del 0,3 %, siendo los más comunes: pérdida de peso, poliuria, insomnio y polifagia. También se ha reportado nerviosismo, mareos y alteraciones gastrointestinales ligeras y en personas sensibles a la tartracina (agente colorante), manifestaciones alérgicas diversas incluida el asma bronquial. Puede utilizarse sin peligro en pacientes ancianos, con enfermedades hepáticas o renales, ya que tiene un amplio margen de seguridad terapéutica. Además, ha sido usado en pacientes con diabetes mellitus no insulín-dependientes con glicemia controlada. Está contraindicado en embarazadas, debido a la necesidad de colesterol y productos metabólicos asociados para un adecuado desarrollo fetal. A altas dosis, potencia la acción antihipertensiva del propranolol en modelos animales y se piensa exista sinergismo con el ácido acetilsalicílico (ASA) en sus propiedades antitrombóticas.

Por su novedad se recomienda mantener la vigilancia farmacológica de este fármaco.

Preparados, usos, dosis y vías de administración. El policosanol o PPG está disponible en tabletas de 5 y 10 mg para la vía oral.

La dosis inicial recomendada es de una tableta de 5 mg durante la cena, ya que en este horario la síntesis del colesterol se encuentra incrementada. Si el tratamiento con esta dosis no produce la respuesta desea-

da, ésta puede duplicarse a 10 mg al día (una tableta con la cena y una con el almuerzo). Con esta dosis la eficacia se incrementa, sin que se afecte la seguridad y la tolerancia al tratamiento. Los casos refractarios pueden requerir dosis diarias de 20 mg al día (2 tabletas con la cena y 2 con el almuerzo).

Se utiliza como hipocolesterolemia en pacientes con hiperlipoproteinemia de tipo IIa (elevación de los valores de colesterol y las LDL-C) o de tipo IIb (elevación de colesterol, LDL-C y triglicéridos séricos).

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar al paciente o sus familiares si tiene antecedentes de alergia al medicamento o a la tartracina.
- Comprobar conocimientos, recursos y dificultades del paciente para la administración oral del medicamento.
- Indagar factores fisiológicos (visuales, alteraciones de la memoria etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o en los resultados del tratamiento con estos medicamentos.
- Indagar sobre la posibilidad de embarazo.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el medicamento.
- Verificar si es factible la vía oral.
- Verificar que se dispone de los recursos necesarios para tratar una reacción anafiláctica si se produce.
- Administrar el medicamento durante la cena o el almuerzo, según el régimen de dosis indicado.
- Instruir al paciente en todo lo relacionado con su enfermedad y tratamiento.
- Aconsejar adherirse al régimen dietético como eslabón esencial del tratamiento, la disminución del peso corporal y la práctica de ejercicios físicos.
- Alertar al paciente sobre los posibles efectos adversos y la importancia de reportarlos.
- Explicar la dosificación, los intervalos de dosis y el tiempo total de tratamiento.
- Instruir al paciente en que puede tomarlo con alimentos.
- Orientar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar a su médico.

Evaluación

- Vigilar los posibles efectos adversos como trastornos del sueño, polifagia y pérdida de peso.
- Monitorear las cifras de colesterol y triglicéridos.

Estatinas

La introducción de estos fármacos en la práctica médica a finales de los años 80, significó un paso de avance en el tratamiento eficaz de la hipercolesterolemia. Este grupo de medicamentos, también llamados vastatinas, incluye mevastatina, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, las cuales tienen características farmacológicas similares con algunas diferencias en cuanto a estructura química y potencia hipolipemiente.

Como clase, disminuyen las concentraciones de LDL-colesterol de 25 a 45 %, de manera dependiente de la dosis, también producen un pequeño decremento de VLDL-colesterol, declinan las concentraciones de triglicéridos de 10 a 30 % y aumentan las concentraciones de HDL-colesterol. No parecen disminuir las cifras de Lp (a).

Mecanismo de acción. Las estatinas bloquean la síntesis de colesterol en el hígado al inhibir, de manera competitiva, la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa). También causan disminución de la producción de VLDL y aumento en la eliminación plasmática, tanto de LDL como VLDL, entre otros diversos efectos.

Farmacocinética. La absorción oral es variable, de un 30 % la lovastatina y un 34 % con la pravastatina a un 85 % de sinvastatina y una absorción casi completa de la fluvastatina. La lovastatina y la sinvastatina se administran en forma de lactona y deben convertirse en el ácido β -hidroxi, mientras que la pravastatina y la fluvastatina son administradas en su forma activa como una sal sódica. Todas sufren un extenso metabolismo del primer paso por el hígado y se unen en más del 95 % a proteínas plasmáticas, excepto la pravastatina que solo lo hace el 50 % del fármaco circulante. La eliminación es principalmente a través del hígado y un escaso porcentaje de sus metabolitos se excreta en la orina.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Las estatinas son bien toleradas y seguras, no parece haber grandes diferencias entre ellas en cuanto a efectos adversos. Los más importantes son la elevación de las transaminasas hepáticas en plasma, con una incidencia mayor en individuos con ingestión de

alcohol y miopatía, con incremento de la actividad de creatinfosfoquinasa (CPK) y dolores musculares. Según estudios, la incidencia de rabdomiolisis e insuficiencia renal aumenta en pacientes que consumen ácido nicotínico, fibratos, medicamentos inmunosupresores, antifúngicos como el ketoconazol y otros azoles, ciclosporina y eritromicina. En general, estas combinaciones no se recomiendan, no obstante médicos experimentados en el uso de estos compuestos utilizan una estatina en combinación con fibrato o ácido nicotínico en pacientes con cifras muy altas de LDL o en aquellos con hiperlipemia familiar mixta (IIb), empleando bajas dosis de estatinas y vigilancia de los síntomas musculares y los niveles de CPK. También son frecuentes los síntomas gastrointestinales como constipación, diarreas, náuseas, flatulencia, acidez y epigastralgia; pueden presentarse vértigos, cefalea y rash cutáneo. Ocasionalmente puede ocurrir impotencia e insomnio y raramente pancreatitis aguda.

Preparados, usos, dosis y vías de administración. En nuestro medio existe la sinvastatina, disponible en tabletas de 20 mg. La dosis inicial es de 10 a 20 mg como dosis única al acostarse, que debe ajustarse en un intervalo de 4 semanas, hasta una dosis máxima de 80 mg/d. Si se está administrando conjuntamente con un fibrato o ácido nicotínico, la dosis máxima debe ser de 10 mg.

Las estatinas se utilizan en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias tipo IIa y IIb, en pacientes con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y alteraciones mixtas con alto riesgo de arteriopatía coronaria que no han respondido a la dieta u otras medidas.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación
- Preguntar al paciente o sus familiares si tiene antecedentes de alergia al medicamento, enfermedad hepática activa, insuficiencia renal, si ha sido transplantado, si consume otros medicamentos, si padece alguna enfermedad o condición que cause inmunodepresión, desórdenes endocrino-metabólicos y electrolíticos que incrementen el riesgo de rabdomiolisis e insuficiencia renal y contraindiquen el uso del medicamento. Verificar si está embarazada en caso de que proceda.
- Comprobar conocimientos, recursos y dificultades del paciente para la administración oral del medicamento.
- Indagar factores fisiológicos (visuales, alteraciones de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos

(temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el medicamento.
- Verificar si es factible la vía oral.
- Verificar que se cuenta con los recursos necesarios para tratar una reacción anafiláctica si se produce.
- Administrar el medicamento al acostarse y a las dosis establecidas.
- Instruir al paciente en todo lo relacionado con su enfermedad y su tratamiento.
- Aconsejar adherirse al régimen dietético como eslabón esencial del tratamiento, la disminución del peso corporal y la práctica de ejercicios físicos.
- Alertar al paciente sobre los posibles efectos adversos y la importancia de avisar a su médico de asistencia.
- Explicar la dosificación, el régimen de dosis y el tiempo total de tratamiento.
- Orientar que no debe ingerir bebidas alcohólicas.
- Orientar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar a su médico.

Evaluación

- Vigilar los posibles efectos adversos como mialgias, miositis, dolor abdominal, esteatorrea (pancreatitis aguda), molestias gastrointestinales, trastornos del sueño e impotencia.
- Monitorear las cifras de colesterol, triglicéridos, CPK, transaminasas y pruebas de función hepática.

Probucol

Es uno de los compuestos antioxidantes lipófilos más potentes que se conocen, se investigó inicialmente para uso industrial y posteriormente se descubrió su actividad hipolipemiante, siendo su principal efecto la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol.

Mecanismo de acción. No se conocen los mecanismos por los cuales el probucol disminuye las cifras de LDL y HDL. El decremento de las concentraciones de LDL se ha relacionado con un aumento en la depuración de las mismas desde el plasma. Algunos estudios en animales y humanos han demostrado su eficacia para inhibir la aterosclerosis, lo cual se ha atri-

buido a sus propiedades antioxidantes y apoya la hipótesis de la importancia de la oxidación de LDL en la patogenia de las lesiones ateroscleróticas.

Farmacocinética. Se absorbe poco y de manera errática. Su absorción es mayor cuando se toma con alimentos y proporcional al contenido lipídico de la dieta. Se transporta unido al centro hidrófobo de las LDL, se distribuye en el tejido adiposo y se requieren hasta 4 meses para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas. Se excreta principalmente por vía biliar.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. En general, es bien tolerado. Pueden aparecer trastornos gastrointestinales como diarreas, flatulencia y náuseas; también cefalea y desvanecimiento. Produce un incremento del intervalo QT. No debe administrarse a individuos que no siguen dietas con bajo contenido de grasas, que tienen un QT prolongado, o toman antiarrítmicos clase I y II, antidepresivos tricíclicos o fenotiazinas. Debido a su tendencia a producir heces poco moldeadas, se ha sugerido que su combinación con colestiramina mejore la tolerancia de ambos medicamentos.

Preparados, usos, dosis y vías de administración. En nuestro medio no se dispone de este fármaco. Su dosis habitual es de 500 mg, 2 veces al día, tomado con las comidas.

Debido a su capacidad errática para disminuir las cifras de LDL y hacerlo de forma constante y persistente sobre las concentraciones de HDL, en la actualidad se considera un fármaco de segunda o tercera elección. Es útil para disminuir las cifras de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar (IIa) y a dosis bajas (250-500 mg/d) proporcionará protección antioxidante importante para LDL después de 4 meses de tratamiento.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar al paciente o sus familiares si tiene antecedentes de alergia al medicamento, cirrosis biliar primaria, ya que en este caso puede haber elevación del colesterol; QT prolongado u otras arritmias cardíacas que limiten o contraindiquen su uso, o si lleva tratamientos con otros medicamentos como antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas.
- Comprobar conocimientos, recursos y dificultades del paciente para la administración oral del medicamento.

- Indagar factores fisiológicos (visuales, alteraciones de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el medicamento.
- Verificar si es factible la vía oral.
- Verificar que se cuenta con los recursos necesarios para tratar una reacción anafiláctica si se produce.
- Administrar el medicamento con alimentos a las dosis y regímenes establecidos.
- Instruir al paciente en todo lo relacionado con su enfermedad y su tratamiento.
- Aconsejarlo de adherirse al régimen dietético como eslabón esencial del tratamiento, la disminución del peso corporal y la práctica de ejercicios físicos.
- Alertar al paciente sobre los posibles efectos adversos y la importancia de avisar a su médico de asistencia.
- Explicar la dosificación, el régimen de dosis y el tiempo total de tratamiento.
- Recomendar tomar el medicamento con alimentos para disminuir la irritación gástrica.

Evaluación

- Vigilar los posibles efectos adversos como molestias gastrointestinales, sudoración, cefalea, taquicardia ventricular, en este caso debe suspenderse el tratamiento.
- Monitorear las cifras de colesterol, triglicéridos y electrocardiograma.

Resinas de unión a ácidos biliares

Originalmente se utilizaron para controlar el prurito en pacientes con hepatopatía obstructiva y aunque aún se emplean con este propósito, su uso principal es como hipolipemiente en sujetos con hipercolesterolemia y como coadyuvante con estatinas o ácido nicotínico. Existen dos secuestradores de ácidos biliares en el mercado: colestiramina y clorhidrato de colestipol, ambos son resinas de intercambio aniónico.

Mecanismo de acción. Las resinas de intercambio de aniones intercambian ión cloro por ácidos biliares con carga negativa, formando un complejo insoluble e inabsorbible que se excreta con las heces. Esto produ-

ce un incremento de la oxidación de colesterol a ácidos biliares y paralelamente un incremento compensatorio de la síntesis de receptores de LDL hepáticos e inducción de la actividad de HMG CoA reductasa, con la consecuente disminución del colesterol sanguíneo y de LDL. Pueden no afectar o causar un incremento moderado de triglicéridos y VLDL y un aumento mínimo de HDL.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Debido a que estos medicamentos no se absorben, no producen efectos adversos sistémicos graves. Los efectos colaterales que más limitan su uso se relacionan con meteorismo, molestias abdominales y constipación, los 2 primeros desaparecen de forma gradual con el uso continuado, persiste la constipación que puede llegar al impacto fecal.

También pueden presentarse incrementos transitorios de fosfatasa alcalina y transaminasas, hipertrigliceridemia, esteatorrea, hipoprotrombinemia y muy raramente acidosis hiperclorémica.

Por ser resinas de intercambio aniónico pueden unirse a cualquier compuesto con carga negativa, de esta manera disminuyen la absorción de tiroxina, glucósidos digitálicos, anticoagulantes, diuréticos tiazídicos, furosemida, tetraciclina y otros hipolipemiantes como gemfibrozil, pravastatina y fluvastatina.

Preparados, usos, dosis y vías de administración. Se dispone de la colestiramina en recipientes que contienen 212 g de polvo para la administración oral.

Se recomiendan dosis iniciales entre 8 y 24 g/d en una o varias tomas (una cucharada equivale, aproximadamente, a 4 g de colestiramina). Debe diluirse bien en agua o alguna otra clase de líquido, preferentemente fríos, 30 min antes de la cena. Dosis máxima 32 g/d.

Se utilizan en el tratamiento de la hipercolesterolemia, no siendo útiles en otras hiperlipemias debido al aumento de triglicéridos y VLDL que producen. Se emplean, además, para calmar el prurito asociado a obstrucción biliar, diarrea secundaria a ácidos biliares y en la intoxicación por digitálicos.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar al paciente o sus familiares si tiene antecedentes de alergia al medicamento, úlcera péptica, litiasis vesicular, trastornos de la función renal, hemorragias, hemorroides, constipación, obstrucción biliar o atresia, condiciones que limitan

o contraindican el uso de los secuestradores biliares o si lleva tratamiento con otros medicamentos.

- Comprobar conocimientos, recursos y dificultades del paciente para la administración oral del medicamento.
- Indagar factores fisiológicos (visuales, alteraciones de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir posteriormente en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el medicamento.
- Administrar a dosis y horarios establecidos, bien diluido en agua u otro líquido antes de la cena.
- Verificar si es factible la vía oral.
- Tener los recursos disponibles para tratar una reacción anafiláctica si se produce.
- Vigilar las numerosas interacciones con otros medicamentos como anticoagulantes, glucósidos digitálicos, diuréticos tiazídicos, propranolol, tetraciclinas, estatinas, AINES, hipoglucemiantes orales, entre otros.
- Administrar las resinas 1 h antes del resto de los medicamentos o de 4 a 6 h después de los mismos, con abundante líquido, de preferencia frío.
- Facilitar abundante ingestión de agua si es posible.
- Instruir al paciente en todo lo relacionado con su enfermedad y su tratamiento.
- Aconsejar adherirse al régimen dietético como eslabón esencial del tratamiento, la disminución del peso corporal y la práctica de ejercicios físicos.
- Alertar al paciente sobre los posibles efectos adversos y la tolerancia que se produce a algunos de ellos con el tratamiento continuado.
- Explicar la dosificación, los intervalos de dosis y el tiempo total de tratamiento.
- Instruir al paciente en que debe ingerir abundante líquido, frutas y vegetales para mejorar la constipación.
- Orientar que no debe tomar otros medicamentos, ni retirar las resinas sin consultar a su médico por el riesgo de serias toxicidades de otros medicamentos.
- Instruir al paciente en el reporte temprano de síntomas de hemorragia como petequias, equimosis y sangrado a través de las mucosas.

Evaluación

- Vigilar los posibles efectos adversos como la constipación, cefalea, meteorismo, molestias gastrointestinales, esteatorrea, toxicidades de otros fármacos debido a interacciones.
- Monitorear las cifras de colesterol, triglicéridos, tiempo de protrombina por la posibilidad de deficiencia de vitamina K.

Fibratos

También denominados derivados del ácido fíbrico, son una clase de compuestos de los que el clofibrato es el prototipo, cuya utilización disminuyó debido al aumento de algunos efectos adversos y a su ineficacia para reducir la mortalidad de causa cardiovascular. Existen otros análogos como gemfibrozil, fenofibrato, ciprofibrato, bezafibrato.

Mecanismo de acción. No están claros aún los mecanismos por los que estos compuestos reducen las cifras de VLDL-triglicéridos, aumentan moderadamente las HDL y causan efectos variables sobre las LDL. Los efectos sobre las VLDL quizás dependan de un incremento de la actividad de la enzima lipasa lipoproteica, especialmente en el músculo.

Se ha demostrado que la mayor parte de los fibratos tienen propiedades antiagregantes plaquetarias por mecanismos no relacionados con sus acciones hipolipemiantes.

Farmacocinética. Se absorben con rapidez en más de un 90 % cuando se administran con alimentos, alcanzándose concentraciones máximas entre 2 a 4 h. Más del 95 % de estos fármacos se unen a proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina.

La vida media es variable entre los diferentes análogos del grupo (el gemfibrozil tiene 1,5 h y el fenofibrato 20 h).

Se distribuyen ampliamente en hígado, riñones e intestino y se excretan en forma de conjugados glucurónidos, predominantemente en orina y una pequeña fracción por las heces; el gemfibrozil pasa a la placenta. La excreción de estos fármacos está afectada en la insuficiencia renal.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. Son bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, diarreas, aumento del apetito. También se han reportado, con menos frecuencia, exantemas, urticaria, alopecia, mialgias, fatiga, cefalea, impotencia, disminución de la libido y anemia. Pueden producir aumentos discretos de las transaminasas

y disminución de la fosfatasa alcalina. Todos los fibratos y en especial el clofibrato, incrementan la litogenicidad de la bilis, por lo que con frecuencia se asocian a colelitiasis y colecistitis, además pudieran exacerbar la angina de pecho y producir arritmias cardíacas. En ocasiones puede aparecer un síndrome parecido a miositis, gripe en sujetos tratados con una combinación de fibrato y un inhibidor de HMG CoA reductasa, especialmente con dosis altas de estatina.

Por su alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y probablemente al desplazarlos de sus sitios de unión en la albúmina, los fibratos potencian el efecto y la toxicidad de los hipoglicemiantes orales, la difenilhidantoína y los anticoagulantes orales, por lo que se recomienda ajustar su dosificación y vigilar el tiempo de protrombina. Están contraindicados en embarazadas y niños y deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Preparados, usos, dosis y vías de administración. El formulario nacional no cuenta con ninguno de los análogos de esta clase de medicamentos. Son útiles en el tratamiento de personas con hipertrigliceridemia moderada a grave con riesgo de pancreatitis, HLP tipo III o disbetalipoproteinemia familiar y el genfibrozil puede tener importancia en pacientes con hiperlipemia familiar mixta (IIb) con predominio de cifras altas de VLDL.

La dosis habitual del clofibrato es de 2 g/d en dosis divididas, por vía oral, mientras que el gemfibrozil se administra por vía oral en dosis de 600 mg, 2 veces al día.

PAE

Valoración

- Verificar el motivo de la indicación.
- Preguntar al paciente o sus familiares si tiene antecedentes de alergia al medicamento, úlcera péptica, disfunción hepática o renal, hipotiroidismo, litiasis vesicular, embarazo o planes de embarazo, situaciones que puedan contraindicarlo o establecer precauciones para su uso.
- Comprobar conocimientos, recursos y dificultades del paciente para la administración oral del medicamento.
- Indagar factores fisiológicos (visuales, alteraciones de la memoria, etc. por edad avanzada), psicológicos (temor a los efectos del medicamento), socioeconómicos (nivel educacional, per cápita, etc.) del paciente que puedan influir posteriormente

en el cumplimiento ambulatorio o los resultados del tratamiento con estos medicamentos.

Intervención

- Preparar y manipular correctamente el medicamento.
- Verificar si es factible la vía oral.
- Verificar que se dispone de los recursos necesarios para tratar una reacción anafiláctica si se produce.
- Vigilar las posibles interacciones con otros medicamentos como inhibidores de la HMG CoA reductasa, hipoglicemiantes orales, anticoagulantes, entre otros.
- Administrar el medicamento con alimentos.
- Instruir al paciente en todo lo relacionado con su enfermedad y su tratamiento.
- Aconsejar adherirse al régimen dietético como eslabón esencial del tratamiento, la disminución del peso corporal y la práctica de ejercicios físicos.
- Alertar al paciente sobre los posibles efectos adversos como arritmias, claudicación intermitente, angina.
- Explicar la dosificación, los intervalos de dosis y el tiempo total de tratamiento.
- Instruir al paciente en que no debe ingerir alcohol para evitar hipertrigliceridemia.
- Orientar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar a su médico.

Evaluación

- Vigilar los posibles efectos adversos como miositis, molestias gastrointestinales, litiasis vesicular, arritmias, angina.
- Monitorear las cifras de triglicéridos, colesterol, glucosa, tiempo de protrombina.

Finalmente, es importante señalar que la elección del fármaco hipolipemiente dependerá de la acción del mismo sobre el perfil lipídico del paciente, su eficacia sobre la morbimortalidad cardiovascular, su seguridad y conveniencia.

Bibliografía

- Ballantyne, C.M. (2002): Hiperlipoproteinemias. En Conn, H.F Current Therapy (R.E. Rakel and E.T. Bope eds.) WB. Saunders, USA, pp.573-577.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, pp. 287-290.

- Grundy, S.M. (1998): M. Disorders of Lipids and Lipoproteins. En *Internal Medicine* (Stein J.H., ed.), Mosby, St. Louis, 5ta. Ed., pp. 1883-1898.
- Laboratorios Dalmer S.A. (1993): Ateromixol. Pharmacology, Toxicology, Therapeutics. Brief Monograph. La Habana.
- Mahley, R.W. y T.P. Bersot (2001): Farmacoterapia para Hipercolesterolemia y Dislipidemias. En Goodman & Gilman; *Las bases farmacológicas de la terapéutica* [traducido del inglés]. (J.G.Hardman, L.E. Limbird y A. Goodman Gilman eds.), McGraw-Hill Interamericana, México (2003), 10ma. Ed., Vol II, Cap 55, pp. 983-1009.
- Malloy, M.J., Kane, J.P. (2007): Agents Used in Hiperlipidemia. En *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma}. Edición, McGraw Hill-Lange, pp.561-575.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): *Mosby's Pharmacology in Nursing*. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Ortega Fernández, P. (2003): Fármacos Hipolipemiantes. En *Farmacología en Enfermería* (P. Pradillo García, comp.) Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, pp. 305-311.
- Robles Martínez-Pinillo, J.A., R. Hernández Hernández y R. Fonte Villalón (1999): Diagnóstico y Tratamiento de las Hiperlipoproteinemias. *Rev Cubana Med Gen Integr.*, 15(4):461-72.



Capítulo 16

Fármacos antiarrítmicos

Dr. Blas Yamir Betancourt Rodríguez

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, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita. Son la causa más frecuente de muerte en pacientes que presentan un infarto agudo del miocardio.

Los mecanismos que dan origen a las arritmias pueden ser clasificados en alteraciones del automatismo, alteraciones de la conducción (reentrada) y la combinación de ambos. La reentrada es el mecanismo de la mayoría de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, y ocurre cuando en presencia de causas anatómicas o funcionales se genera heterogeneidad eléctrica en diferentes fibras, lo que permite la recirculación del impulso.

Los fármacos antiarrítmicos tienen la capacidad de suprimir y prevenir las arritmias cardíacas. En general, interactúan con diferentes sitios celulares, como canales o receptores y producen determinados efectos electrofisiológicos que pueden interferir en la génesis de las arritmias. Éstos 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.

Fases del potencial de acción (PA). El potencial de membrana cardíaco está compuesto por 5 fases que resultan del flujo de corrientes iónicas a través de la membrana celular (Fig. 16.1):

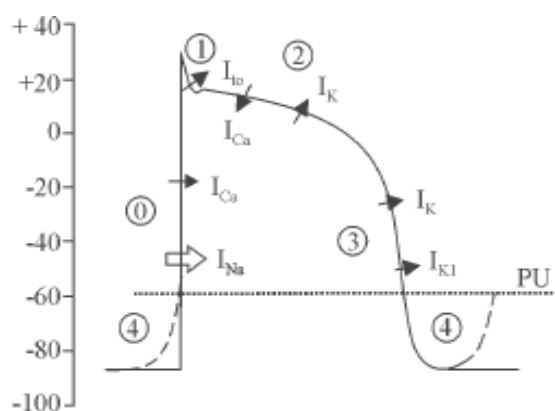


Fig. 16.1. Potencial de acción cardíaco de una fibra de respuesta rápida. Las fases se muestran mediante números encerrados en círculos y las corrientes que contribuyen a cada fase se identifican por flechas, cuyo sentido indica si la corriente de iones es de entrada (flechas hacia adentro del área del potencial de acción) o de salida (flechas hacia afuera). PU: potencial umbral.

- Fase 0, despolarización rápida. Ocurre por un rápido aumento en la corriente hacia adentro de Na^+ (I_{Na}) y por la entrada de Ca^{2+} (I_{Ca}) 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 ($V_{\text{máx}}$) es un determinante de la velocidad de conducción del PA 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 res-

puesta rápida, dado que el PA 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 PA en los nodos sinusal y atrioventricular (tejidos de respuesta lenta) tiene una $V_{\text{máx}}$ reducida, puesto que la despolarización depende de la entrada de Ca^{2+} . Es por ello que los antagonistas del Ca^{2+} generan principalmente efectos en tejidos de respuesta lenta.

- 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 I_{to} .
- 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 (I_{K}). 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.
- Fase 3, repolarización terminal. Esta etapa ocurre por la inactivación de la corriente de Ca^{2+} y la activación de las corrientes de K^+ repolarizantes (I_{K}). Algunos fármacos inhiben las corrientes rectificadoras (I_{K}) 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).
- 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 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ y de la carga estable de aniones dentro de la célula. 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, puesto 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 PA. 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 PA, existe un intervalo conocido como *período refractario efectivo*, durante el cual un segundo estímulo no da lugar a un PA propagado.

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 cuatro clases o grupos (tabla 16.1). Los antiarrítmicos de clase I inhiben los canales de sodio, por lo que disminuyen la velocidad máxima de ascenso de la fase 0 ($V_{\text{máx}}$) 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 PA: los de la clase IA prolongan la duración del PA, los de la clase IB lo acortan y los fármacos de la clase IC no tienen una acción significativa sobre éste. 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 β adrenérgicos; los fármacos de clase III inhiben los canales de K^+ , por lo que prolongan la duración del PA 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.

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 otra parte, existen otros fármacos con acciones antiarrítmicas útiles y no son incluidos en la clasificación (ej: adenosina y digoxina).

Antiarrítmicos clase IA

La quinidina, procainamida y disopiramida tienen propiedades antiarrítmicas similares. La disopiramida posee efectos anticolinérgicos e inotrópicos negativos superiores a los otros miembros de esta clase.

Quinidina

Es el fármaco prototipo de la clase IA y se emplea para el tratamiento y prevención de arritmias

Tabla 16.1. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos.

Clase	Mecanismo de acción	Fármacos
I	Bloquean los canales de Na ⁺ .	
IA	Moderada depresión de la fase 0. Disminución de la velocidad de conducción. Prolongan la duración del PA.	Quinidina Procainamida Disopiramida
IB	Mínima depresión de la fase 0. Disminución ligera de la velocidad de conducción. Acortan la duración del PA.	Lidocaína Mexiletina Fenitoína
IC	Depresión marcada de la fase 0. Disminución marcada de la velocidad de conducción. Poco efecto sobre la duración del PA.	Propafenona Flecainida Moricizina
II	Bloquean los receptores adrenérgicos b.	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

supraventriculares y ventriculares, aunque su empleo clínico en esta última ha disminuido debido a la aparición de agentes más eficaces y mejor tolerados.

Acciones farmacológicas. La quinidina bloquea los canales de Na⁺, por lo que disminuye la velocidad máxima de despolarización (Fase 0), la excitabilidad y la velocidad de conducción. Otra consecuencia directa es una depresión del automatismo, no obstante, a dosis terapéuticas puede aumentar la frecuencia sinusal y la velocidad de conducción del nodo AV, como resultado de dos acciones adicionales de la quinidina: una acción anticolinérgica y un efecto bloqueador a adrenérgico, que causa hipotensión y secundariamente estimulación simpática refleja.

La quinidina también ejerce bloqueo de los canales de K⁺ y de este modo prolonga la duración del PA y la repolarización.

Los efectos hemodinámicos principales resultan del bloqueo de los receptores adrenérgicos a que reduce la resistencia vascular periférica 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 16.2. La quinidina se absorbe bien por vía oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas en 90 min con el sulfato y en 3 a 4 h con el gluconato.

Tabla 16.2. Farmacocinética de los fármacos antiarrítmicos.

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas %	Vida media (horas)	Vía principal de eliminación	Metabolito activo	CTP (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	MEGX, GX	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 ⁽¹⁾	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

(1) En metabolizadores lentos la vida media se prolonga hasta 15-20 h.

CTP: concentración terapéutica plasmática; MEGX: monoetilglicilxilidina, GX: glicina xilidina.

Aproximadamente el 80 % del fármaco se une a proteínas, principalmente a glucoproteína α_1 -ácida. La vida media es de 5 a 8 h, se elimina alrededor de un 80 % por hidroxilación hepática y el resto se excreta sin cambios por la orina. La eliminación disminuye en pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática o renal y en ancianos, por lo que se requiere reajustar la dosis.

Es importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas de la quinidina (ver más adelante las interacciones de los antiarrítmicos).

Reacciones adversas. Las manifestaciones cardiovasculares que pueden presentarse son taquicardia ventricular polimorfa, hipotensión y trastornos de la conducción que se expresan por bloqueos AV e intraventriculares. Una prolongación del QRS mayor del 50 % es índice de toxicidad miocárdica y la administración debe ser suspendida.

Los trastornos gastrointestinales son frecuentes e incluyen 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 empleo de dosis altas puede producir un cuadro conocido como *cinconismo* que se caracteriza por cefalea, tinnitus,

vértigos, pérdida de la audición, trastornos visuales, confusión, delirio y psicosis.

Dosis y vías de administración. La quinidina se puede presentar de diversas formas, entre ellas sulfato, gluconato o poligalacturonato. La dosis del sulfato de quinidina es de 200-400 mg cada 6 h y si se requiere se puede comenzar con una dosis de carga de 600-1000 mg. En la tabla 16.3 se presentan las dosis de los antiarrítmicos. Se dispone de preparados intravenosos 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.

Antiarrítmicos clase IB

Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local que también 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. No es una terapia efectiva para las taquiarritmias supraventriculares.

Acciones farmacológicas. La lidocaína 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 PA, del automatismo y de la conducción. No obstante, dada la

Tabla 16.3. Dosis de los fármacos antiarrítmicos en adultos.

Fármaco	Dosis oral ⁽¹⁾	Dosis intravenosa ⁽¹⁾
Quinidina	200-400 mg/6 h (sulfato) ⁽²⁾	-
Procainamida	250-750 mg/3-4 h ⁽²⁾	(6-13 mg/kg) 1-4 mg/min
Disopiramida	100-300 mg/6-8 h ⁽²⁾	(1-2 mg/kg) 0,4 mg/kg/h
Lidocaína	-	(1-2 mg/kg) 1-4 mg/min
Mexiletina	100-300 mg/8 h ⁽²⁾	(100-250 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 ⁽²⁾	1-3 mg
Amiodarona	(800-1600 mg/d x 1-3 semanas) 100-600 mg/d	5-10 mg/kg ⁽³⁾
Sotalol	80-320 mg/12 h	1-2 mg/kg
Verapamilo	80-120 mg/6-8 h ⁽²⁾	(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/d	0,5-1 mg

(1) 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 intravenosa en bolo debe ser de forma lenta, generalmente en 5-10 min.

(2) Se dispone de preparados de liberación lenta que se administran con menos frecuencia.

(3) 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 continúa con 0,5 mg/min. Puede administrarse una infusión de 150 mg en 10 min en caso de que reaparezcan arritmias.

tasa rápida de recuperación, los efectos aumentan en tejidos parcialmente despolarizados y a frecuencias rápidas. Las acciones son particularmente 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 PA y el período refractario efectivo en fibras de Purkinje y músculo ventricular. El efecto es superior en los sitios que normalmente tienen un PA más prolongado (fibras de Purkinje), por lo que se produce una repolarización más homogénea que impide la reentrada del impulso.

Farmacocinética. Se emplea por vía intravenosa porque luego de la administración oral sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, generándose concentraciones plasmáticas bajas e impredecibles. Alrededor del 70 % del fármaco se une a las proteínas plasmáticas, especialmente a glicoproteína α_1 -ácida, la cual aumenta en la insuficiencia cardíaca y en el infarto del miocardio. La vida media 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).

Reacciones adversas. 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.

Dosis y vías de administración. La lidocaína se administra por vía intravenosa, comenzando con un bolo de 100 mg (1-2 mg/kg) durante 20-30 min, seguido de una infusión de mantenimiento de 1-4 mg/min.

Antiarrítmicos clase IC

Propafenona

La propafenona inhibe las corrientes I_{Na} y causa una importante depresión de la conducción. También tiene acción β bloqueadora e inhibidora de los canales de K^+ y Ca^{2+} .

Acciones farmacológicas. La propafenona inhibe los canales de Na^+ con una tasa de recuperación lenta luego del bloqueo. El fármaco deprime la fase 0 del

PA, 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.

La propafenona es un débil bloqueador de las corrientes I_{Kr} y prolonga un tanto la duración del PA 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 PA en los ventrículos contrasta con el acortamiento de esta variable en las fibras de Purkinje, lo que, en dependencia de las circunstancias, puede facilitar o reducir la heterogeneidad eléctrica y crear o suprimir arritmias por reentrada.

Farmacocinética. La propafenona se absorbe bien, pero debido 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 % del medicamento se une a la glucoproteína α_1 -ácida.

La propafenona se metaboliza ampliamente en el hígado, mediante las enzimas del citocromo P450, por un proceso saturable. El principal metabolito, la 5-hidroxi-propafenona, es equipotente a la propafenona para inhibir los canales de Na^+ , pero es menos activa para bloquear los receptores β adrenérgicos. Este metabolito se obtiene por acción del citocromo P450 2D6, cuya distribución genética influye en la capacidad de biotransformación. Alrededor del 93 % de los individuos son metabolizadores rápidos y muestran una vida media de 5-6 h, concentraciones plasmáticas bajas del fármaco original y altas de los metabolitos. Los metabolizadores lentos muestran una vida media de 15 a 20 h y dadas las mayores concentraciones de propafenona tienen una mayor tendencia a desarrollar bloqueo β .

Efectos indeseables. Las reacciones adversas no cardíacas ocurren en aproximadamente el 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 en el 10-15 % de los casos e incluyen bloqueos AV e intraventriculares, bradicardia, empeoramiento de una insuficiencia cardíaca 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 el 5 % de los casos. También puede presentarse broncoespasmo en sujetos predispuestos, lo que se relaciona con la actividad de bloqueo β adrenérgico.

Usos. La propafenona es eficaz para la profilaxis y el tratamiento de una amplia variedad de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Es una indicación efectiva para el aleteo 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.

Clase II: bloqueadores β adrenérgicos

Propranolol

Los β bloqueadores ejercen las acciones electrofisiológicas mediante la inhibición competitiva de los receptores β 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 “actividad estabilizadora de la membrana”), lo que probablemente no contribuye a su efecto antiarrítmico a las dosis terapéuticas porque aparece a concentraciones muy superiores a las requeridas para causar bloqueo β . Los antagonistas β 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, flúter y fibrilación auriculares. Su utilidad en el aleteo 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 digitalica.

- Arritmias ventriculares asociadas a síndrome de intervalo QT largo, prolapso de la válvula mitral y miocardiopatía hipertrófica.
- 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).

Clase III: amiodarona

La amiodarona es un benzofurano yodado originalmente clasificado como antiarrítmico de clase III (bloquea I_K), pero luego se le reconoció efectos de clase I (bloquea I_{Na}), clase II (bloqueo β adrenérgico) y clase IV (bloquea I_{Ca}).

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 que prolonga la duración del PA 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.

Durante el curso del tratamiento, en el ECG se presenta prolongación del PR, QRS y QT y bradicardia sinusal.

Farmacocinética. La absorción oral de la amiodarona es lenta, variable e incompleta (biodisponibilidad de 35 a 65 %), alcanzando 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 intravenosa es de 1 a 2 h, pero por vía oral 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 %). La vida media 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. Esta 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 de la vida media prolongada del medicamento. El efecto no cardiovascular más grave es la fibrosis pulmonar que se presenta en el 6 a 8 % de los pacientes. A nivel gastrointestinal pueden presentarse náuseas, anorexia y elevación de las enzimas hepáticas. Otras manifestaciones incluyen trastornos neurológicos (neuropatía, mareos, temblores, ataxia, debilidad), tiroideos (hipo 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 insuficiencia cardiaca congestiva (1-2 %). 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 flúter 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.

Clase IV: Bloqueadores de los canales de calcio

Verapamilo

El verapamilo disminuye la conducción y aumenta el periodo refractario efectivo en nodo AV. Es el prototipo de los anticálcicos con propiedades antiarrítmicas. El diltiazem tiene 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). 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 insuficiencia cardiaca 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. 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 flúter 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 intravenoso se contraindica en pacientes con fibrilación auricular asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White porque puede acelerar la respuesta ventricular.

Interacciones seleccionadas de los fármacos antiarrítmicos. La quinidina disminuye el volumen de distribución y el aclaramiento de la digoxina, aumentando el riesgo de intoxicación digitalica.

La amiodarona inhibe el metabolismo e incrementa los niveles plasmáticos de digoxina, anticoagulantes orales y otros antiarrítmicos (quinidina, procainamida y flecainida).

La capacidad de los fármacos de las clases IA y III de prolongar el intervalo QT y causar taquicardia ventricular polimorfa aumenta si se asocian entre sí o con otros fármacos como antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, ketoconazol y macrólidos.

Proceso de atención en enfermería (PAE) (antiarrítmicos)

Valoración

- Interrogar al paciente sobre medicamentos que esté recibiendo y que puedan generar interacción medicamentosa con el antiarrítmico.
- Medir la presión arterial y el pulso previo a la administración del medicamento.

Intervención

- Preparar y administrar adecuadamente el medicamento por la vía y horarios establecidos.
- Realizar seguimiento electrocardiográfico, particularmente la prolongación del PR, el intervalo QT y el ensanchamiento del complejo QRS.
- Vigilar el pulso y la presión sanguínea por el posible riesgo de arritmias e hipotensión, sobre todo cuando se emplea la vía intravenosa.

Educación paciente-familia

- Educar al paciente y familiar sobre la importancia de garantizar el cumplimiento del tratamiento.
- Enseñar al paciente y al familiar a tomar el pulso adecuadamente.
- Explicar sobre las características principales de los medicamentos y posibles reacciones adversas, las que deben ser reportadas en caso de presentarse.
- Proteger las zonas expuestas al sol por el riesgo de reacciones de fotosensibilidad en caso de recibir tratamiento con amiodarona.

Evaluación

- Evaluar respuesta terapéutica.
- Evaluar la presencia de reacciones adversas, especialmente a nivel cardiovascular, neurológico, dermatológico y digestivo.

Bibliografía

- Applegate, T.E. (2000): Atrial arrhythmias. *Prim Care*. 27 (3): 677-708.
- Chaudhry, G.M., Haffajee, C.I. (2000): Antiarrhythmic agents and proarrhythmia. *Crit Care Med*; 8 (10 Suppl): N158-64.
- Chevalier, P., Durand-Dubief, A., Burri, H., Cucherat, M., Kirkorian, G., Touboul, P. (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.
- Elizari, M. (1997): Bases fisiopatológicas de las arritmias cardíacas. En *Cardiología 2000* (Bertolasi, C.A., C. Barrero, G. Gimeno, G. Liniado y V. Mauro, eds.) Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, pp.135-90.
- Flinders, D.C. (2000): Ventricular arrhythmias. *Prim Care*; 27 (3): 709-24.
- Hume, J.R., Grant, A.O. (2007): Agents used in cardiac arrhythmias. En *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma}. Edición, McGraw Hill-Lange, pp.216-240.
- Khairy, P., Nattel, S. (2002): New insights into the mechanisms and management of atrial fibrillation. *CMAJ*; 167 (9): 1012-20.
- Kowey, P.R., Marinchak, R.A., Rials, S.J., Bharucha, D.B. (2000): Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J*; 140 (1): 12-20.
- Miller, J.M. y D.P. Zipes (2001): Management of the Patient with Cardiac Arrhythmias. En *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Braunwald, E., D.P. Zipes y P. Libby, eds), W.B. Saunders. Philadelphia, 6th Ed., pp. 700-67.
- Naccarelli, G.V., Wolbrette, D.L., Luck, J.C. (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 Cardiac Arrhythmias: Electrophysiological Considerations. En *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Braunwald, E., D.P. Zipes y P. Libby, eds), WB Saunders. Philadelphia, 6th Ed., pp. 659-99.
- Singh, S.N., Patrick, J., Patrick, J. (2004): Antiarrhythmic Drugs. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*; 6 (5): 357-64.
- Slovic, C.M., Kudenchuk, P.J., Wayne, M.A., Aghababian, R., Rivera-Rivera, E.J. (2003): Prehospital management of acute tachyarrhythmias. *Prehosp Emerg Care*; 7 (1): 2-12.
- Tamargo, J., Valenzuela, C. (1997): Fármacos antiarrítmicos. En *Farmacología humana* (Flórez, J., J.A. Armijo y A. Mediavilla, eds.) Masson. Barcelona, 3ra Ed., pp. 649-69.
- Tresch, D.D. (2001): Evaluation and management of cardiac arrhythmias in the elderly. *Med Clin North Am*. 85 (2): 527-50.
- Vardas, P., Kochiadakis, G.E., Igoumentis, N.E., Tsatsakis, A.M., Simantirakis, E.N., Chlouverakis, G.I. (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.

Parte V

Fármacos para el tratamiento de enfermedades de la sangre y trastornos de la coagulación

Capítulo 17

Antianémicos. Factores de crecimiento hematopoyéticos

Dr. Germán M. Vergel Rivera

Las anemias son afecciones en las que el número de hematíes o la cantidad de hemoglobina son anormalmente bajos. Entre sus causas está 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 ellas.

Las anemias más frecuentes se producen por un desbalance entre el aporte y las necesidades de nutrientes como hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂. Estas sustancias son esenciales para la producción de células sanguíneas normales.

Las anemias microcíticas hipocrómicas (por deficiencia de hierro) se caracterizan por eritrocitos pequeños, incompletamente hemoglobinizados. Las mismas pueden ser consecuencia de una ingestión, absorción o utilización inadecuada de hierro, por el incremento de los requerimientos o excreción del mismo; o por una destrucción metabólica del mineral.

Es un problema de salud frecuente en todo el mundo, principalmente en mujeres (por pérdida de sangre durante las menstruaciones, embarazos y partos, situaciones en las que las demandas de hierro aumentan). El tratamiento de esta anemia está dirigido a la eliminación de la causa, cuando sea posible (parasitismo intestinal, sangramiento gastrointestinal crónico, menstruaciones abundantes), y al reemplazo del hierro deficiente.

Las anemias megaloblásticas o macrocíticas se caracterizan por eritrocitos grandes y son el resultado de deficiencias de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico, elementos también necesarios para una eritropoyesis (producción de eritrocitos) normal.

Este capítulo trata los antianémicos (sustancias que pueden usarse para restablecer los mecanismos de producción de hemoglobina y hematíes) usados en el tratamiento de las anemias microcíticas, megaloblásticas o macrocíticas. Además, se estudian brevemente los factores de crecimiento hematopoyéticos, sustancias usadas para el tratamiento de otras anemias, de trombocitopenias y neutropenias.

Antianémicos

Sales de hierro

Indicaciones. Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.

El hierro se encuentra en el organismo en diferentes tejidos y de ellos, en el que más abunda, es en la sangre. Las dos terceras partes del hierro en el organismo se encuentran en la hemoglobina (Hb).

Una dieta adecuada garantiza, generalmente, las necesidades de hierro. El contenido de éste en los alimentos varía.

1. Alimentos ricos en hierro (más de 5 mg/100 g): vísceras, como el hígado y el corazón; la yema de huevo, las ostras, ciertas frutas y granos secos.
2. Alimentos con contenido de hierro intermedio (1 a 5 mg/100 g): carnes, peces, aves y cereales.
3. Alimentos con bajo contenido de hierro (menos de 1 mg/100 g): la leche y sus derivados y la mayoría de los vegetales.

Farmacocinética. El hierro se absorbe, desde el duodeno y la parte superior del yeyuno, por un mecanismo de transporte activo que transporta el hierro

al plasma como grupo hemo (anillo de porfirina tetrapirrólico) o es almacenado como ferritina.

La cantidad de hierro absorbido depende parcialmente del estado de los almacenes del hierro y otros factores (tabla 17.1).

Tabla 17.1. Factores que modifican la absorción de las sales de hierro.

Factores que aumentan la absorción:

- El ayuno.
- El ácido gástrico.
- El ácido ascórbico, que forma complejos solubles con el hierro (ascorbato de hierro) y en parte, reduciendo el hierro férrico a hierro ferroso.
- Estados deficitarios de hierro y piridoxina.
- Eritropoyesis acelerada, pues incrementa las demandas de hierro para la formación de Hb.
- Las carnes en la dieta facilitan la absorción de hierro inorgánico, ya que varios aminoácidos favorecen el transporte del hierro al intestino, además de aumentar las secreciones ácidas.

Factores que disminuyen la absorción del hierro:

- Dietas vegetarianas, cereales integrales, pan, leche, productos lácteos, el huevo, el té, el café, que por la presencia de fosfatos y fitatos forman complejos relativamente insolubles con el hierro.
- La aclorhidria.
- 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, hidróxido de magnesio) también disminuyen la absorción de las sales de hierro.

Diferentes sales de hierro se emplean en el tratamiento de la anemia microcítica hipocrómica. Existen preparados de liberación sostenida, con el objetivo de reducir las molestias gastrointestinales que pueden producir las sales, pero al ser liberado después de su paso por el duodeno, se disminuye su absorción.

La absorción del hierro administrado por vía intramuscular (i.m.) ocurre por vía linfática. La vía intravenosa (i.v.) 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.

El hierro es transportado en sangre unido a una proteína, la transferrina. Cerca del 30 % de este se almacena como hemosiderina o ferritina en las células retículo endoteliales del hígado, bazo y en la médula ósea; eliminándose por las heces fecales, el sudor, la orina, la leche materna y la descamación de las células intestinales.

Farmacodinamia. El principal efecto del hierro es en la producción normal de Hb.

A los 3 días de comenzar la terapia oral con hierro, se produce un incremento del conteo de reticulocitos; la Hb y el hematocrito incrementan después de los 7 días de comenzada la misma. El efecto pico se observa a las 4 semanas.

En las administraciones por vía parenteral, (i.v. o i.m.), los almacenes de hierro se llenan más rápido. La vía de administración empleada no determina la rapidez del aumento de Hb, porque el factor limitante de este aumento es la capacidad de la médula ósea de producir eritrocitos.

El hierro circulante en los eritrocitos, al producirse la destrucción fisiológica de los mismos, se une a la transferrina para ser reutilizado y otra parte se almacena en las células retículo endoteliales.

Preparados orales. Los preparados orales son los preferidos. Existen diferentes preparaciones de sales de hierro para esta vía de administración. En la tabla 17.2 aparecen algunas características de los más usados. Los preparados con sales ferrosas son los más empleados, ya que se absorben de 3 a 4 veces mejor que las sales férricas. El sulfato ferroso es uno de los más económicos.

Tabla 17.2. 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	300	35
Succinato ferroso	100	35
Sulfato ferroso	300	60

La mayoría de los pacientes pueden recibir una preparación oral que contenga una dosis de hierro elemental de 180-210 mg/d, repartido en 3 dosis. El tratamiento con preparados orales debe realizarse por 3 a 6 meses, con el objetivo de restablecer los almacenes normales de hierro en el organismo.

El paciente debe conocer que estos preparados se absorben mejor con el estómago vacío. Se pueden administrar después de las comidas, en casos de efectos adversos gastrointestinales molestos.

Preparados parenterales. En este caso, los preparados usados son el hierro dextrano y el hierro sorbitol.

El hierro dextrano (Inferón), se emplea en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en pacientes que no toleran la terapéutica oral, en

pacientes con enfermedades como el esprue, en que existe una mala absorción intestinal de hierro; así como cuando vaya a ocurrir una gran demanda sobre almacenes deficientes de hierro, como puede suceder en la embarazada anémica próxima al término del embarazo.

El hierro dextrano es el más usado. Este preparado contiene 50 mg de hierro elemental por cada ml. Es administrado principalmente por vía intramuscular, aunque también puede emplearse por vía endovenosa.

En general, antes de la inyección intramuscular o endovenosa, se administra una dosis pequeña de prueba (0,5 mL) para determinar si existe hipersensibilidad al medicamento. La utilidad de esta prueba aún resulta un tema polémico, se ha planteado que la misma puede servir como dosis sensibilizante. Con posterioridad, se pueden emplear diferentes esquemas de tratamiento.

El requerimiento total de hierro puede calcularse por la siguiente fórmula:

$\text{mg de hierro requeridos} = 15 \cdot \text{Hb del paciente (g)} \times \text{peso corporal (kg)} \times 3$

Efectos adversos. Los efectos adversos con frecuencia son limitantes del cumplimiento del tratamiento. Entre ellos se pueden mencionar epigastralgias, acidez, náuseas, diarreas o constipación. Puede agravar la colitis ulcerativa y a los pacientes con enfermedad de Crohn.

Envenenamiento o toxicidad aguda por hierro: es poco frecuente en adultos. El envenenamiento accidental en niños en grandes cantidades (1-2 g), puede ocurrir cuando tienen acceso a preparados de hierro con cubierta de azúcar coloreada de rojo, lo que puede inducir a la errónea ingestión de tabletas por caramelos. 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 con bicarbonato de sodio, solución de fosfato o la administración de desferroxamina, agente quelante que forma un complejo no absorbible con el hierro.

La administración del hierro dextrano (i.m.) produce dolor local intenso y puede colorear la piel si no se toma precaución. Deben emplearse agujas diferentes para extraer el medicamento de la ampolla y para inyectar (aguja carga). Además, desplazar la piel y el tejido subcutáneo, alejándolos de su posición normal antes de introducir la aguja (técnica en Z). Después de abierta el ampolla, debe desecharse el contenido de la misma que no se utilice.

Durante la administración parenteral también puede presentarse broncoespasmo y anafilaxia.

La vía intravenosa evita los efectos locales, pero no los sistémicos. De usarse, debe mantenerse la vigilancia del paciente y evitarla si existiera antecedente de alergia, porfiria, artritis reumatoidea o lupus eritematoso sistémico.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Interrogar al paciente sobre los medicamentos que toma, horario en que lo hace, así como el tipo de alimento que ingiere, que pueda interferir con el tratamiento.
- Indagar sobre cómo se almacena el medicamento en el hogar.
- Valorar el estado del paciente antes de iniciar el tratamiento, auxiliándose de los exámenes complementarios necesarios.
- Indagar sobre la presencia de otras enfermedades en el paciente que favorezcan la aparición de la anemia o que contraindiquen el uso de las sales de hierro por vía oral (úlceras pépticas, enteritis regional y colitis ulcerativa).

Intervención

- Preparar adecuadamente el medicamento para su administración, de emplear la vía i.m., usar la técnica de inyección adecuada.
- Administrar el medicamento a la dosis y horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Instruir al paciente sobre el mejor horario para ingerir este medicamento (entre las comidas, aunque si las molestias gastrointestinales son muchas, esto no se recomienda) y sobre los alimentos que puedan interferir con una adecuada absorción de las sales de hierro.
- Enseñar al paciente y/o familiares a evitar envenenamiento accidental en niños pequeños.
- Ayudar al paciente a explorar posible explicación de la anemia (por ejemplo, dietas inadecuadas, uso excesivo de aspirina, síntomas de sangrado gastrointestinal o interno) para prevenir recurrencia.

Evaluación

- Evaluar aparición de reacción de hipersensibilidad u otras reacciones.

Vitamina B₁₂

Indicaciones

- Tratamiento de la anemia perniciosa y otras causas de deficiencias de vitamina B₁₂.
- Profiláctico, en pacientes que han sufrido gastrectomía total.

La vitamina B₁₂ se requiere principalmente para reacciones bioquímicas que están relacionadas con las 2 anormalidades principales observadas en pacientes con deficiencia de ella: la anemia megaloblástica y los defectos desmielinizantes del sistema nervioso central.

Las anemias megaloblásticas resultan de un defecto de la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La deficiente síntesis de ADN es causada frecuentemente por carencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico. Esta anemia se caracteriza por una disminución del número de eritrocitos, con células inmaduras, frágiles y una destrucción temprana de los eritrocitos. Por ello, la médula ósea contiene células precursoras grandes, con núcleos inmaduros y Hb en el citoplasma (megaloblastos).

La deficiencia de vitamina B₁₂ aparece en entidades etiológicas concretas como: anemia perniciosa, gastrectomía, deficiencia congénita de factor intrínseco, mala absorción de la cobalamina de los alimentos, resección quirúrgica del ileon, insuficiencia dietética (vegetarianos estrictos, lactantes de madres vegetarianas), etc.

Los alimentos más ricos en vitamina B₁₂ son las vísceras (el hígado, los riñones y 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.

Farmacocinética. La hidroxycobalamina y la cianocobalamina son compuestos estables y son los preparados de B₁₂ empleados en la terapéutica. A ambos compuestos se les da el término de vitamina B₁₂ (cobalamina) como nombre genérico.

La vitamina B₁₂ (cianocobalamina) se presenta en preparados para la administración oral y parenteral. La absorción oral de la vitamina B₁₂, depende de la presencia de un factor intrínseco (glicoproteína) en la mucosa gástrica y la mayoría de los casos de anemia megaloblástica, por deficiencia de vitamina B₁₂, resultan de la incapacidad de los pacientes para absorber la vitamina. Por lo tanto, la vía parenteral es la principal vía de administración para estos pacientes.

Cuando la cianocobalamina se inyecta por vía intramuscular o subcutánea, se absorbe y se une a la transcobalamina II, para ser transportada a los tejidos (de acuerdo a las necesidades para las funciones del metabolismo celular). El hígado es un depósito de esta vitamina para otros tejidos y almacena hasta el 90 % de la reserva corporal. La vitamina B₁₂ se elimina por la leche materna durante la lactancia.

Como los folatos, la cobalamina participa en una circulación enterohepática. Se ha estimado que del 65 al 75 % de la cobalamina biliar es reabsorbida. Esta circulación enterohepática genera un importante ahorro de vitamina B₁₂, 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 más tarde. Después de la administración de 100 a 1000 mcg de vitamina B₁₂, del 50 al 80 % de la misma aparece en la orina. La mayor proporción de la vitamina se excreta en las primeras 8 h.

Cuando se administra en pacientes con anemia megaloblástica, el comienzo de la acción es rápido. Los pacientes refieren sentirse mejor a las 24 h de comenzado el tratamiento, a los 3 días ya se observan eritrocitos maduros en láminas de sangre periférica. Los niveles plasmáticos de hierro descienden dramáticamente y el conteo de reticulocitos aumenta en el segundo o tercer día, con un pico a los 6 u 8 días posteriores. Al décimo día, el conteo de plaquetas es superior al normal y el conteo de granulocitos se normaliza en 2 semanas.

Farmacodinamia. La vitamina B₁₂ es esencial para el crecimiento y replicación celular, así como para el mantenimiento de la mielina normal en el sistema nervioso. Puede estar relacionada en el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

Preparados. Existen múltiples preparados multivitamínicos que contienen vitamina B₁₂.

Entre los preparados parenterales están:

Hidroxycobalamina: bulbos de 100 y 1000 microgramos/mL / 5 mL (i.m.).

Cianocobalamina: bulbos de 100, 1000 y 10000 microgramos/mL / 5 mL (i.m., s.c.).

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 mismas.

En pacientes con anemia perniciosa se recomienda la terapia parenteral (cianocobalamina), que se requiere de por vida: 100 mcg i.m. o s.c./d durante 10 a 30 días, o 100 mcg/d durante 14 días seguidos por 100 mcg mensuales.

Efectos adversos. Los efectos adversos por la administración de vitamina B₁₂ son poco frecuentes.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente sobre posible hipersensibilidad al cobalto o vitamina B₁₂.
- Indagar sobre la presencia de otras enfermedades en el paciente que favorezcan la aparición de la anemia.
- Valorar el estado del paciente antes de iniciar el tratamiento, auxiliándose de los exámenes complementarios necesarios.

Intervención

- En pacientes hipersensibles al cobalto, que requieran vitamina B₁₂, se recomienda una dosis de prueba intradérmica.
- Los preparados parenterales deben almacenarse en recipientes resistentes a la luz y a temperatura ambiente.
- Ayudar al paciente a explorar posible explicación de la anemia, por ejemplo, dietas inadecuadas.

Educación paciente-familia

- Señalar la necesidad de la administración mensual de vitamina B₁₂ en pacientes con anemia perniciosa.
- Enseñar a los pacientes que las dietas balanceadas eliminan las deficiencias vitamínicas.
- Informar cómo se almacena el medicamento para uso parenteral.
- Señalar que la vitamina B₁₂ solo se administra en el embarazo si es necesario.

Evaluación

- Evaluar efecto terapéutico y aparición de reacciones adversas.

Ácido fólico

Indicaciones

- Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico.
- Se emplea de manera profiláctica en embarazadas o en pacientes con tratamiento por enfermedades hepáticas, anemia hemolítica, alcoholismo o insuficiencia renal.

- Para tratar o prevenir la toxicidad del metotrexato y antifólicos.

La segunda causa de anemia megaloblástica es la deficiencia de ácido fólico.

La insuficiencia de ácido fólico o folatos (sustancias relacionadas al ácido fólico por su estructura y que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza) puede ser secundaria a un aporte dietético deficiente (ingesta disminuida, alcoholismo, hemodiálisis crónica), por defecto en la absorción (enfermedades intestinales), por requerimientos aumentados (embarazo, lactancia, prematuridad, crecimiento, recambio celular aumentado, hemólisis crónica) y por interacción con medicamentos (inhibición de la dihidrofolato-reductasa, antimetabolitos, inhibición de las síntesis nucleoproteica, anticonvulsivantes, anticonceptivos orales).

Como la vitamina B₁₂, el ácido fólico y folatos están presentes en cantidades suficientes en la dieta normal. Los vegetales verdes frescos, el hígado, las levaduras y algunas frutas cítricas (naranjas, limón) son ricas en folatos.

Farmacocinética. La absorción de folatos requiere transporte y la acción de una enzima en las células de la mucosa intestinal. Una vez absorbidos en el intestino, son transportados rápidamente, distribuyéndose en todos los tejidos corporales, encontrándose grandes cantidades en el líquido cefalorraquídeo. El suministro de folatos se mantiene por los alimentos de la dieta y la circulación enterohepática.

En el hígado, el folato se reduce y se metila transportándolo a la bilis y una vez excretado, se reabsorbe en el intestino, que lo distribuye a los tejidos. Esta circulación suministra 200 mcg de folatos para ser recirculado a los tejidos.

Los folatos se excretan en la orina y en las heces fecales y se eliminan también por la leche materna.

Después de las 48 h de comenzado el tratamiento, desaparece la eritropoyesis megaloblástica, caen los niveles de hierro y comienza una eritropoyesis más eficiente. El conteo de reticulocitos aumenta al segundo día, alcanzando el pico del quinto al séptimo día. El hematocrito comienza a aumentar en la segunda semana.

Farmacodinamia. El ácido fólico es necesario para la síntesis de ADN en el humano y esencial en la eritropoyesis normal. Su deficiencia resulta en una anemia megaloblástica, con bajos niveles de ácido fólico sérico y eritrocitario.

Preparados. Existen preparados para uso oral (tabletas de 1 y 5 mg) y polivitamínicos con diferentes concentraciones; así como preparados inyectables (5 mg) para malabsorción severa por vía i.m., i.v. o s.c.

Dosis: 1 mg por vía oral 1-3 veces al día.

El ácido fólico por vía parenteral se necesita sólo de forma excepcional para revertir el efecto de los antifolatos en la quimioterapia del cáncer.

Efectos adversos. No aparecen ni a dosis elevadas. Solamente en presencia de una deficiencia de vitamina B₁₂.

Es importante tener presente que la administración de ácido fólico puede corregir, de manera parcial o total, la anemia por déficit de vitamina B₁₂. Sin embargo, no evitará el daño neurológico potencial causado por la deficiencia de esta vitamina. Las personas con anemia perniciosa y otras formas de deficiencia de B₁₂ se identifican por los signos y síntomas de la anemia, que tiende a ocurrir antes de la aparición de los síntomas neurológicos, por lo que el suplemento de ácido fólico podría enmascarar la deficiencia de vitamina B₁₂ y aumentar la prevalencia de enfermedad neurológica. Por esto, es siempre importante determinar si la anemia megaloblástica se debe a un déficit de ácido fólico o de vitamina B₁₂.

PAE

Valoración

- Valorar los hábitos nutricionales del paciente y enseñarle las fuentes de ácido fólico (carnes, huevos, vegetales de hojas verdes).
- Investigar antecedentes de uso de anticoagulantes, anticonceptivos orales, anticonvulsivantes (fenobarbital, difenilhidantoína) y antifolatos, que pueden interferir con la utilidad del ácido fólico.
- Valorar el estado del paciente antes de iniciar el tratamiento, auxiliándose de los exámenes complementarios necesarios.

Intervención

- Manipular el medicamento adecuadamente.
- Administrar el medicamento a la dosis y horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Enseñar a las pacientes acerca del incremento de las necesidades de ácido fólico durante el embarazo.
- Ayudar al paciente a explorar posible explicación de la anemia, por ejemplo: dietas inadecuadas, alcoholismo crónico, uso de anticonvulsivantes.

- Enseñar que malos hábitos nutricionales, la ancianidad y el alcoholismo, pueden incidir en dietas que carecen de folatos.

Evaluación

- Estar alerta, ya que la terapéutica con ácido fólico puede mejorar el cuadro hematológico de una anemia por déficit de vitamina B₁₂, pero permite que se siga produciendo el daño neurológico.

Factores de crecimiento hematopoyéticos

Las células sanguíneas (eritrocitos, plaquetas y leucocitos) son productos de la diferenciación de células madres presentes en la médula ósea. La proliferación y diferenciación de las células madres está regulada por glicoproteínas llamadas factores de crecimiento hematopoyéticos. Durante los últimos años muchos factores de crecimiento se han purificado, han sido clonados, lo que ha permitido el desarrollo de investigaciones con valoración preclínica y clínica de algunos de ellos.

Entre los factores de crecimiento hematopoyéticos están:

- La eritropoyetina.
- Los factores estimulantes de colonias.

De ellos, el más estudiado y empleado es la eritropoyetina.

Eritropoyetina

Indicaciones

- Anemia de la insuficiencia renal crónica.
- Anemia asociada con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- Anemia asociada a la quimioterapia anticancerosa.

La eritropoyetina es producida por las células xustatubulares en el riñón y en macrófagos, actúa estimulando a las células progenitoras de eritrocitos para su diferenciación (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 alfa y la eritropoyetina beta, sin diferencia en su actividad.

Preparados. Eritropoyetina humana recombinante alfa: bulbo de 2000 y 4000 U/mL.

Se administran por vía i.v., s.c. e intraperitoneal. La respuesta a la administración s.c. es superior, aunque es más rápida con la vía i.v.

La dosis mínima empleada es de 15-50 Uds/kg de peso, 3 veces por semana. La dosis media en pacientes dializados es de 75 Uds/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 utilizarse más hierro presente en sangre, puede inducir una deficiencia del mismo si no se cuenta con una 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 con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (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 los niveles de hemoglobina y reduce las necesidades de transfusiones.

Factores estimulantes de colonias

Han mostrado prometedora utilidad en estudios clínicos para elevar la cifra de granulocitos en pacientes con SIDA, en anemia aplásica, así como en la granulocitopenia inducida por fármacos citotóxicos. Su lugar en la terapéutica está aun por definirse.

Bibliografía

Anónimo (2004): Iron deficiency anemia. En MedlinePlus Medical Encyclopedia Iron deficiency anemia.htm. Update Date: 8/26/2004.

- Babior, B.M. y H.F. Bunn (2001): Anemias Megaloblasticas. En Harrison; Principios de Medicina Interna [traducido del inglés]; (E. Braunwald, S.L. Hauser, A.S. Fauci, D.L. Longo, J.L. Jameson, et al, eds.) McGraw-Hill Interamericana, Madrid (2002), 15 ta. Ed. Vol. I, pp. 798-805.
- Bailey, L.B., G.C. Rumpersaud and G.P.A. Kauwell (2003): Folic Acid Supplements and Fortification Affect the Risk for Neural Tube Defects, Vascular Disease and Cancer: Evolving Science, J. Nutr 133 (6): 1961-1968.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial 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): 323-346.
- Cleveland, L., D.S. Aschenbrenner, S.J. Venable y J.A.P. Yansen (1999): Nursing Management in Drug Therapy. Lippincott, Philadelphia, 1114 pp.
- Cox, T.M. (2003): Iron metabolism and its disorders. En Oxford Textbook of Medicine (Warrell, D.A., T.M. Cox, J.D. Firth and E.J. Benz, eds.) Oxford University Press, Oxford, 4ta. Ed., Section 22.5.4.
- Forrellat, M. y H. Gautier du Défaix (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 du Défaix (1999): Vitamina B₁₂: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter, 15 (3): 159-74.
- Fundación Instituto Catalán de Farmacología; Universidad Autónoma de Barcelona (2000): Anemia Ferropénica. En Index Farmacologic 2000; Capítulo 14, pp. 181-183, <http://www.icf.uab.es>.
- Hillman, R.S. (2001): Fármacos hematopoyéticos. Factores del crecimiento, minerales y vitaminas. En Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés]. (Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds) Editorial McGraw-Hill Interamericana, México (2003), 10 ma. Ed., Vol. II, Cap. 54, pp. 1503-33.
- Lucock, M. (2004): Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? British Medical Journal, 328: 211-214.
- Malnick, S. y S. Goland (2004): Folic acid as ultimate in disease prevention: Beware of vitamin B₁₂ deficiency. British Medical Journal, 328: 769 (27 March).
- Masters, S.B. (2007): Agents Used in Anemias; Hematopoietic Growth Factors. En Basic & Clinical Pharmacology. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma}. Edición, McGraw Hill-Lange, pp.529-542.
- McKenry, L.M y E. Salerno (2001): Mosby's Pharmacology in Nursing. Mosby, Missouri, 1324 pp.

Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 4ta. Ed., pp.328-37.

Rockey, D.C. (2002): Iron deficiency anemia. En Gastrointestinal and Liver Disease, (Sleisenger and Fordtran's eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 7ma. Ed., pp. 236-240.

Sanati, D.V. y S.B. Master (2001): Agents Used in Anemias; Hematopoietic Growth Factors. En Basic and Clinical

Pharmacology (B.G. Katzung ed.), Editorial McGraw-Hill International, New York, 8va. Ed., pp. 549-563.

The Merck Manual-Home Edition, 2000 Sec.14, Ch. 154, Anemias. En http://www.merck/pubs/mmanual_home/sec14/154.htm.

Val Begueria, J.M., M.J. Busto Medina y M.I. Gómez Roncero (2003): Fármacos antianémicos. En Farmacología en Enfermería (P. Pradillo García, comp.) Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, pp. 313-319.



Capítulo 18

Fármacos en la terapéutica de enfermedades tromboembólicas

Dr. Germán M. Vergel Rivera

En el organismo existe un balance entre la coagulación de la sangre y los mecanismos responsables de la lisis de los coágulos. En condiciones fisiológicas normales, la sangre se mantiene prácticamente fluida. Sin embargo, en ciertas enfermedades se produce una tendencia anormal a la coagulación. El coágulo resultante o trombo puede ocluir la circulación arterial o venosa. Entre los medicamentos empleados para el tratamiento de estos problemas se encuentran los fármacos anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y los fibrinolíticos.

Anticoagulantes

Este grupo de fármacos puede clasificarse en:

- Anticoagulantes parenterales, con acción in vivo e in vitro: heparina.
- Anticoagulantes orales: warfarina, dicumarol.

Heparina

Indicaciones

- Tratamiento y profilaxis de tromboembolismo venoso.
- Tratamiento de coagulación intravascular diseminada, cuando la primera manifestación del desorden son coágulos masivos.
- En los equipos de circulación extracorpórea.
- En el tratamiento de coágulos arteriales y en la fibrilación auricular con embolización.

La heparina es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos sulfatados, de carácter ácido, indispensable para su acción. Se encuentra de forma natural en las

células cebadas de algunos tejidos, como el tejido hepático (de allí su nombre heparina), en la mucosa intestinal y pulmonar. Inhibe la coagulación sanguínea dentro del organismo (en vivo) y fuera de él (in vitro), como ocurre en los tubos de ensayos. El fármaco no disuelve los coágulos ya formados.

Farmacocinética. No se absorbe por el tracto gastrointestinal (TGI), por lo que se administra por vía parenteral. La vía intravenosa (i.v.) se prefiere para altas dosis en el tratamiento de episodios trombóticos agudos. La vía subcutánea (s.c.) se emplea para bajas dosis en la terapia profiláctica. La acción es inmediata después de una administración i.v. en bolo o en infusión continua; pero el inicio de acción no es predecible con la administración s.c. La vía intramuscular (i.m.) debe evitarse por el peligro de sangrado local (hematoma).

Este fármaco no atraviesa la barrera placentaria, ni pasa a la leche materna; es metabolizado en el hígado.

Los metabolitos se excretan por la orina. La excreción se reduce en pacientes con insuficiencia hepática y renal, lo que prolonga el tiempo de vida media de la heparina y por lo tanto, su efecto anticoagulante.

Los pacientes con tromboembolismo pulmonar eliminan rápidamente la heparina y pueden requerir dosis superiores.

El efecto anticoagulante se mide por el tiempo parcial de tromboplastina activada (tabla 18.1).

El tiempo de vida media de la heparina se relaciona con la dosis, es decir, a dosis superiores la duración de la acción es mayor.

Tabla 18.1. Exámenes de laboratorios para monitorear la acción de los anticoagulantes.

Fármacos	Examen de laboratorio	Valor normal	Valor promedio deseado durante terapéutica anticoagulante
Heparina	Tiempo parcial de tromboplastina	16 a 25 s	1,5 a 2,5 tiempo normal
Anticoagulantes orales	Tiempo de protrombina INR*		1,5 a 2,5 del valor previo al tratamiento

* Relación del tiempo de protrombina con un patrón internacional de tromboplastina.

Mecanismo de acción. La heparina se une a la antitrombina III (ATIII), glicoproteína presente en sangre con acción catalítica o inactivadora sobre la trombina. Al unirse, la heparina acelera la interacción entre la trombina y la ATIII y por tanto, la inactivación de la trombina. También se acelera la inactivación de los factores XIIa, XIa, IXa y Xa. La acción del complejo heparina-ATIII con los factores de la coagulación antes señalada, hace que se inhiba o disminuya la formación de polímeros de fibrina, paso final de la cascada de la coagulación sanguínea (Fig. 18.1).

En la actualidad se dispone de 2 grandes grupos de heparinas:

- Heparinas no fraccionadas (HNF).
- Heparinas fraccionadas (HF) o heparinas de bajo peso molecular.

Las *heparinas no fraccionadas (HNF)*, usadas clásicamente, son moléculas altamente heterogéneas con un peso molecular que oscila entre los 5000 y 30 000 daltons. Tienen gran afinidad por la antitrombina III y una marcada acción anticoagulante.

Las *heparinas fraccionadas* o heparinas de bajo peso molecular, tienen un peso molecular que oscila entre los 4000 y 6000 daltons. Inhiben al factor X de la coagulación activado (Xa) y tienen menor efecto sobre la antitrombina III y sobre la coagulación (Fig. 18.1).

Reacciones adversas. Una de las ventajas clínicas de la heparina es que produce pocas reacciones adversas, siendo la más frecuente y predecible el sangrado. También se reportan reacciones de hipersensibilidad (rash, escalofríos, fiebre), trombocitopenia, alopecia reversible y osteoporosis.

Interacción con otros fármacos. La heparina actúa en forma sinérgica con todos los anticoagulantes orales, por lo que el riesgo de hemorragia se incrementa cuando se administran ambos fármacos. Otras interacciones pueden verse en el cuadro 18.1.

Cuadro 18.1. Interacción de la heparina con otros fármacos.

Fármacos que incrementan el riesgo de hemorragia:

- Anticoagulantes orales (warfarina, dicumarol).
- Antiagregantes plaquetarios (aspirina, dipyridamol).

Fármacos que reducen el efecto de la heparina:

- Anticonceptivos orales, digital, quinidina, tetraciclina, penicilina, antihistamínicos H₂ y soluciones con pH menor de 6 (soluciones de dextrosa).
- Protamina.

Contraindicaciones. Está contraindicada en pacientes con hipertensión arterial severa, alcoholismo, úlcera péptica, tuberculosis activa, enfermedad hepática o renal avanzada. Tampoco debe usarse después de intervenciones quirúrgicas de cerebro y ojo.

Preparados

Heparinas no fraccionadas

- Heparina cálcica: bulbo 5000, 7500, 17 500, 25 000 U/mL.
- Heparina sódica: bulbo 25 000 U/mL.

La heparina es usada como sal sódica, aunque la heparina cálcica es efectiva también. Se emplean por vía i.v. o s.c.

Para mantener un tiempo parcial de tromboplastina activado deseado de 1,5-2,5 veces el tiempo control (valor deseado), se requiere de una dosis inicial de 5000-10 000 unidades en bolo i.v., seguida de la administración en infusión i.v. continua de 900 unidades/h o 10-15 unidades/kg/h de heparina sódica.

En tratamientos i.v. intermitentes, la dosis de heparina sódica es de 75-100 unidades/kg cada 4 h.

La administración s.c. de heparina sódica, como dosis profiláctica, es de 5000 unidades cada 8-12 h.

Heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular. En Cuba existe la nadroparina cálcica, ampulas de 0,3 mL (2800 U) y 0,6 mL. Se usa en la profilaxis de la trombosis venosa profunda. Se recomienda emplear 0,3 mL s.c. 2 h antes de la intervención y se continúa con igual dosis por día,

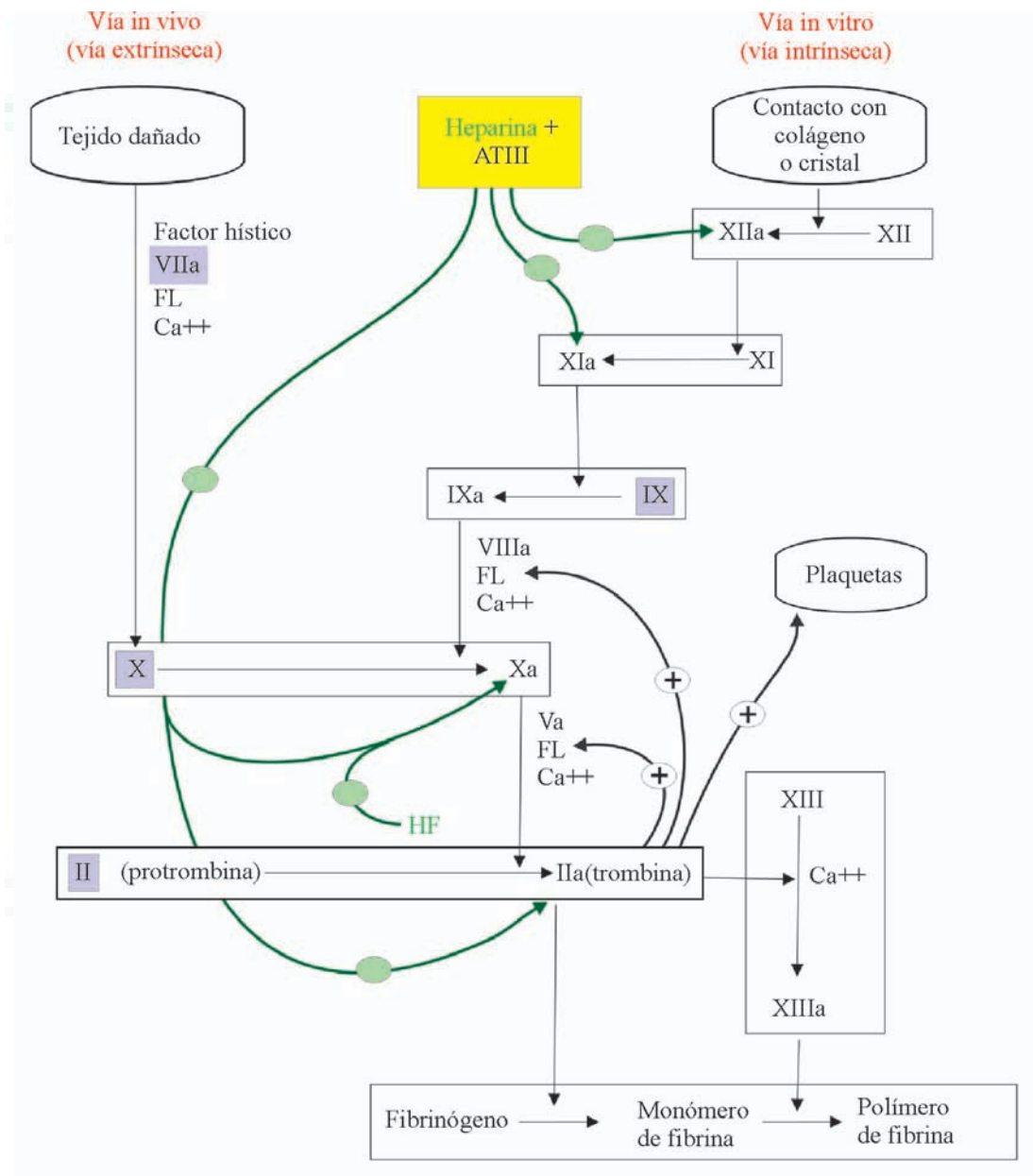


Fig. 18.1. Cascada de la coagulación y sitios de acción de los fármacos anticoagulantes.

FL= fosfolípidos plaquetarios con cargas negativas.

ATIII= antitrombina III.

— = Inactivación por el complejo heparina- ATIII.

HF= heparina fraccionada o de bajo peso molecular.

■ = Factores de la coagulación que pueden afectarse por la acción de los anticoagulantes orales.

durante 10 días como promedio o según protocolo. En el tratamiento curativo de la trombosis venosa profunda y la angina inestable, la dosis habitual es 0,3 mL s.c. cada 12 h.

Otras heparinas fraccionadas son:

- Dalteparina: ampulas de 2500, 5000 y 10 000 U/0,2 mL.
- Enoxaparina: jeringas para múltiples dosis de inyección s.c. únicamente.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Interrogar al paciente sobre enfermedades que padece y posible alergia al medicamento.
- Indagar sobre el uso de otros medicamentos.
- Conocer la vía de administración a emplear, nunca administrarla por vía i.m. y evitar inyecciones de otros fármacos por este acceso.

Intervención

- Monitorear el tiempo de tromboplastina activado y el conteo de plaquetas diariamente, notificando al médico si sus valores exceden el rango terapéutico.
- Preparar adecuadamente el fármaco, cantidades a administrar y solvente a añadir, no mezclar el medicamento con otro.
- Monitorizar los signos vitales del paciente cuidadosamente para estar alerta ante la presencia de hemorragia interna. Extremar la medida en ancianos.

Educación paciente-familia

- Enseñar al paciente y sus familiares acerca de los cuidados en el hogar de los pacientes bajo tratamiento con heparina.
- Enseñar al paciente a explorar posible signos de hemorragia.
- Alertar al paciente que evite la autoadministración de medicamentos sin previa consulta médica.

Evaluación

- Evaluar respuesta terapéutica.
- Examinar en el paciente signos tempranos de hemorragia (sangrado gingival, epistaxis, hematuria, hematemesis, exudados por el sitio de inyección).
- Observar las heridas, tubos de drenajes y sitio de administración i.v., cuidadosamente, en busca de signos de hemorragia.
- Vigilar posible aparición de reacción de hipersensibilidad.

Sangrado por heparina. La excesiva acción anticoagulante de la heparina se trata descontinuoando la administración del fármaco. Si ocurre sangrado, éste puede ser tratado con el sulfato de protamina.

Sulfato de protamina

La protamina es una proteína de carácter altamente básico (base fuerte) que se une a la heparina por interacción química. Al interactuar con la heparina forma un compuesto estable que carece de efecto anticoagulante. Hay que destacar que la protamina, en ausencia de heparina, puede tener efecto anticoagulante al unirse a las plaquetas, al fibrinógeno y a otras proteínas plasmáticas, por lo que se recomienda usar las dosis requeridas.

Preparados. La protamina se presenta como sulfato de protamina (ampulas de 10 mg/mL).

La dosis requerida se calcula como la necesaria para neutraliza la mitad de la dosis de heparina previa: 1 mg neutraliza aproximadamente 100 unidades de heparina.

El sulfato de protamina se debe administrar por vía i.v. de forma lenta (no más de 50 mg en 10 min). La administración rápida puede producir disnea, enrojecimiento de la cara, bradicardia e hipotensión. Como la protamina es una proteína que se obtiene del esperma de salmones y otros peces, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad en pacientes con alergia al pescado.

Anticoagulantes orales

Indicaciones

- Tratamiento profiláctico de trombosis venosas profundas y en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.
- En ocasiones se combina con el dipiridamol para disminuir el riesgo de tromboembolismo arterial.

Los principales fármacos de este grupo son los dicumarínicos y de ellos los más empleados son la warfarina y el dicumarol. Se considera prototipo del grupo a la warfarina.

A diferencia de la heparina, estos anticoagulantes solo inhiben la coagulación sanguínea dentro del organismo (en vivo).

Farmacocinética. La warfarina se absorbe rápidamente y casi completamente después de su administración oral, los alimentos disminuyen la velocidad de absorción pero no la cantidad absorbida. El dicumarol se absorbe de forma más lenta y en menor proporción. Ambos medicamentos tienen gran afinidad por la

albúmina plasmática, lo que favorece la interacción con múltiples fármacos. Se metabolizan en el hígado y se excretan por la orina. Atraviesan la barrera placentaria.

El inicio de acción de estos compuestos ocurre entre las 24 y 72 h de administrados.

A pesar de que los anticoagulantes orales aparecen en sangre rápidamente después de su administración, la acción anticoagulante no ocurre hasta que los factores de la coagulación, previamente sintetizados, hayan sido eliminados.

El tiempo de vida media de los compuestos cumarínicos varía de 0,5 a 2 días para la warfarina y de 1 a 2 días para el dicumarol.

La duración de acción de la warfarina es de 2 a 5 días y la de dicumarol es de 2 a 10 días. Ella no depende solo de las características farmacocinéticas, depende también de su mecanismo de acción (véase más adelante). La recuperación de los factores de la coagulación es lenta, pues es necesario que éstos se sintetizen nuevamente y este proceso es lento.

Mecanismo de acción. Los anticoagulantes orales se consideran antagonistas de la vitamina K. Impiden la participación de la vitamina K en la formación de factores de la coagulación biológicamente activos. Estos factores son la protrombina, el factor VII, factor IX y el factor X (Fig. 18.1).

A nivel molecular, la vitamina K participa como cofactor en la gamma carboxilación de residuos de ácido glutámico, presentes en los factores de la coagulación II, VII, IX y X. En estas reacciones los anticoagulantes orales pueden bloquear la formación de hidroxiquinona, forma reducida y activa de la vitamina K, a partir del epóxido de vitamina K (Fig. 18.2). Este bloqueo resulta en la formación de factores de la coagulación incompletos que son biológicamente inactivos en la coagulación.

Indicaciones. Se emplean en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas después de tratamiento inicial con heparina. Sin embargo, en pacientes ambulatorios y con alto riesgo de tromboembolismo, se puede comenzar el tratamiento con warfarina, sin tratamiento inicial de heparina.

Los anticoagulantes orales ofrecen ciertas ventajas. Ellos se pueden administrar a pacientes ambulatorios y pueden ser monitorizados empleando la relación del tiempo de protrombina con un patrón internacional de tromboplastina de cerebro humano. Esta relación se conoce como INR (del inglés International Normalized Ratio). El rango terapéutico con anticoagulantes orales se considera aceptable cuando se lo-

gra un valor de INR entre el 1,5 a 2,5 veces el valor antes de iniciado el tratamiento, por lo que se hace necesario monitorizar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento, cada 24 h o en días alternos hasta determinar la dosis de mantenimiento. Posteriormente, 1 a 2 veces por semana durante 3 a 4 semanas, mientras dure el tratamiento.

Preparados. *Warfarina sódica*: tabletas de 2 y 10 mg. Es el único compuesto cumarínico que puede administrarse oral, i.m. o i.v.; sin embargo, la administración parenteral no ofrece ventaja sobre la vía oral.

Dosis iniciales bajas, de 5-10 mg. Reajuste de dosis a la semana, de acuerdo al tiempo de protrombina. La dosis de mantenimiento es generalmente de 5-7 mg/d.

Dicumarol: disponible para la administración oral. Su utilidad clínica es inferior a la de la warfarina por su baja e incompleta absorción.

Interacción con otros medicamentos. La posibilidad de interacciones serias entre los anticoagulantes orales y otros fármacos siempre está presente (cuadro 18.2).

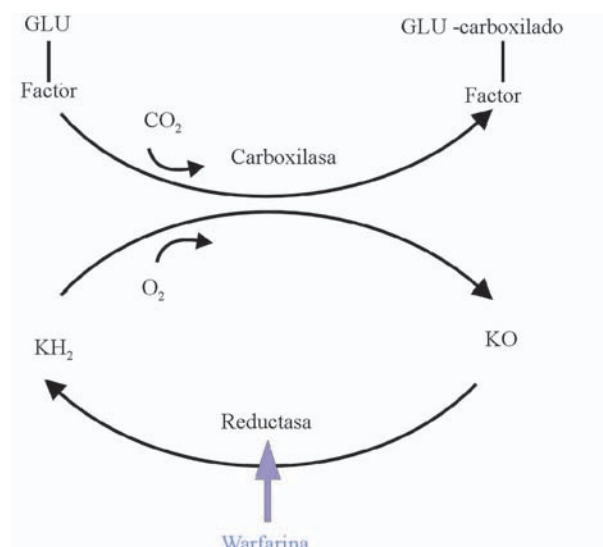


Fig. 18.2. Participación de la vitamina K en la formación de factores de la coagulación. Posible sitio de acción de la warfarina. La vitamina K se activa al reducirse a hidroxiquinona (KH_2). En presencia de carboxilasa, CO_2 , oxígeno molecular (O_2) y KH_2 se produce la carboxilación de residuos de ácido glutámico (GLU) presentes en los factores de la coagulación (II, VII, IX y X) previamente sintetizados. En este proceso la KH_2 se transforma en epóxido de vitamina K (KO) que es inactiva. La transformación KO a KH_2 es necesaria para que continúe el ciclo y puede ser bloqueada por la warfarina.

Cuadro 18.2. Interacción de los anticoagulantes orales con otros fármacos.

Fármacos que incrementan el riesgo de hemorragia:

- Heparina.
- Otras: amiodarona, cimetidina, disulfiram, metronidazol, cotrimoxazol, fenilbutazona, aspirina, cefalosporinas de tercera generación, difenilhidantoína.

Fármacos que reducen el efecto de los anticoagulantes orales:

- Barbitúricos, colestiramina, rifampicina, diuréticos.
- Vitamina K.

Reacciones adversas. El uso de anticoagulantes puede producir sangrado cuando no hay un adecuado monitoreo del INR o por interacciones con fármacos que incrementan el efecto anticoagulante de los mismos. Los ancianos son más sensibles a los anticoagulantes orales y tienen un mayor riesgo de hemorragia.

Puede presentarse hemorragia, leucopenia, íleo paralítico, obstrucción intestinal (ambos por hemorragia), diarrea, vómitos, dolores abdominales.

Pueden producir sangrado uterino excesivo, dermatitis, urticaria, rash, fiebre.

En las mujeres embarazadas los anticoagulantes orales están contraindicados, pues se han reportado malformaciones fetales y desórdenes hemorrágicos en el feto.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente sobre enfermedades que padece y posibilidad de embarazo.
- Indagar sobre el uso de otros medicamentos.
- Valorar posibilidad de incumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Intervención

- Chequear y registrar el tiempo de protrombina (INR) diariamente en pacientes ingresados y antes de administrar un anticoagulante oral, el monitoreo debe hacerse cada una a 4 semanas en pacientes ambulatorios.
- Monitorizar los signos vitales del paciente cuidadosamente para estar alerta ante la presencia de hemorragia interna. Extremar la medida en ancianos.

Educación paciente-familia

- Enseñar al paciente y sus familiares acerca de los cuidados en el hogar de los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes.
- Enseñar al paciente a explorar posibles signos de hemorragia.
- Alertar al paciente que evite la autoadministración de medicamentos sin previa consulta médica.
- Suministrar al paciente y a sus familiares una información escrita acerca de las posibles interacciones de los anticoagulantes con otros fármacos.

Evaluación

- Evaluar respuesta terapéutica.
- Examinar en el paciente signos tempranos de hemorragia (sangrado gingival, epistaxis, hematuria, hematemesis, exudados por el sitio de inyección).

Hemorragia por anticoagulantes orales. En sangrados menores omitir una o más dosis hasta que el tiempo de protrombina (INR) regrese al rango terapéutico. Si el sangrado menor continúa, administrar vitamina K₁ de 1 a 10 mg por vía oral.

Si existe una hemorragia franca, administrar de 5 a 50 mg de vitamina K₁ por vía parenteral. Pequeñas dosis de warfarina (1 a 15 mg) se recomienda para prevenir la hipercoagulabilidad, que puede presentarse después de revertir un tiempo de protrombina prolongado.

Si el sangrado es severo, administrar 250 a 500 mL de plasma fresco congelado.

Antiagregantes plaquetarios

Indicaciones

- Pacientes con isquemias transitorias y accidentes vasculares tromboembólicos.
- Infarto agudo del miocardio.
- Angina inestable.

El papel de las plaquetas en la formación de procesos tromboembólicos está bien definido, así como el de los fármacos que interfieren con su agregación. Los antiagregantes plaquetarios han demostrado ser efectivos en la prevención secundaria del infarto del miocardio, así como en la prevención de accidentes cerebrovasculares.

En este grupo aparecen, como fármacos principales, la aspirina, dipiridamol, clopidogrel y la ticlopidina.

Aspirina

Es el prototipo de antiagregante plaquetario. Inhibe la síntesis de tromboxano A_2 (sustancia proagregante). Este efecto lo hace por inhibición irreversible de la enzima ciclooxigenasa plaquetaria, al acetilarla. La acetilación de la enzima plaquetaria, producida por la aspirina, la diferencia y le da su carácter superior, como antiagregante, sobre otros AINEs. Se emplea en dosis de 75 a 150 mg/d por vía oral.

El efecto adverso más frecuente es la irritación gástrica, que puede disminuirse al ingerir el fármaco con alimentos.

Dipiridamol

Es un vasodilatador de pequeños vasos coronarios con acción antiagregante plaquetaria, acción relacionada con el aumento de las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico plaquetario (AMPC). Se ha planteado que es útil en la profilaxis del tromboembolismo post quirúrgico del reemplazo de válvulas cardíacas. Su superioridad en combinación con la warfarina, sobre la combinación de bajas dosis de aspirina con warfarina no es concluyente. Se emplea por vía oral (tabletas de 25 mg, 50 mg, 75 mg), en dosis de 75-100 mg 4 v/d con la warfarina.

El dipiridamol produce pocos efectos adversos, entre los más frecuentes podemos encontrar mareos, irritación gástrica, diarreas, calambres y cefalea.

Clopidogrel y ticlopidina

Reducen la agregación plaquetaria al inhibir el ADP plaquetario, inductor de la agregación plaquetaria. La ticlopidina (tabletas de 250 mg) se considera útil, en pacientes que no toleran la aspirina, en dosis de 250 mg, 2 veces al día.

La dosis de mantenimiento del clopidogrel (tabletas de 75 mg) es de 75 mg/d. Este tiene menos efectos adversos que la ticlopidina (náuseas, dispepsia y diarrea en 20 % de los pacientes).

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente sobre la presencia de otras enfermedades (pacientes con úlcera péptica, enteritis regional y colitis ulcerativa), así como historia de alergia medicamentosa.

- Obtener una historia del uso de fármacos previa al uso de antiagregantes plaquetarios, para prevenir reacciones adversas.

Intervención

- Administrar el medicamento cumpliendo con la dosis y horario establecidos.
- Monitorizar el tiempo de sangrado del paciente y realizar estudios de agregación plaquetaria.
- Monitorizar los signos vitales del paciente cuidadosamente para estar alerta ante la presencia de hemorragia interna.

Educación paciente-familia

- Instruir al paciente correctamente sobre la mejor forma de ingerir estos medicamentos y su relación con la administración de alimentos.
- Enseñar al paciente y sus familiares a reconocer los signos de hemorragia y reportar a su médico si éstos se aparecieran.
- Alertar al paciente que evite la autoadministración de aspirina sin previa consulta médica.
- Enseñar al paciente que evite la práctica de deporte con riesgo de daños que puedan conducir a hemorragia. Tener mayor cuidado con ancianos.

Evaluación

- Examinar en el paciente signos de sangrado.

Agentes trombolíticos

Indicaciones

- Infarto agudo del miocardio.
- Embolia pulmonar múltiple que no requiera intervención quirúrgica.
- Trombosis venosa central profunda.

Son fármacos que producen lisis de trombos al favorecer la transformación del plasminógeno en plasmina, sistema fisiológico de degradación de los trombos. El beneficio de la terapia con fibrinolíticos es mayor cuando los fármacos se administran dentro de las 6 h posteriores al inicio de los síntomas del infarto del miocardio, antes que el daño tisular por la oclusión se establezca. Se ha demostrado beneficio adicional cuando el tratamiento se asocia con la administración de aspirina.

Dentro de este grupo de fármacos están:

La *estreptoquinasa*, es una proteína producida por estreptococo β -hemolítico y también se obtiene por métodos de ingeniería molecular recombinante.

La *uroquinasa*, es una enzima humana sintetizada por los riñones.

La *alteplasa*, es un activador tisular no modificado del plasminógeno humano.

Farmacocinética. Después de la administración intravenosa (i.v.) o intracoronaria, la estreptoquinasa y la uroquinasa se distribuyen inmediatamente a través de la circulación y rápidamente activan al plasminógeno. La estreptoquinasa desaparece velozmente de la circulación por anticuerpos y el sistema mononuclear fagocítico (sistema reticuloendotelial). Parece que no atraviesa la placenta. La uroquinasa se metaboliza rápidamente en el hígado y una pequeña cantidad se excreta por la bilis y la orina.

El inicio de acción de ambas es inmediato, por una rápida activación del plasminógeno.

Farmacodinamia. La estreptoquinasa y la uroquinasa convierten el plasminógeno en plasmina; esta enzima produce la lisis del trombo, del fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas.

La alteplasa es una enzima que cataliza la conversión de plasminógeno en plasmina en presencia de fibrina. Esta especificidad por la fibrina produce una fibrinólisis local en el área de recién formación del coágulo con una limitada acción proteolítica sistémica.

Interacción con otros fármacos. La estreptoquinasa, la uroquinasa y alteplasa interactúan con la heparina, los anticoagulantes y los antiagregantes plaquetarios, incrementando el riesgo de hemorragia.

Preparados.

Estreptoquinasa: bulbo 1 000 000 U.

Se administra por infusión venosa con una dosis de carga de 250 000 unidades, seguida de 100 000 Unidades/h durante 24-72 h.

La *uroquinasa* requiere una dosis de carga de 300 000 unidades, administrada durante 10 min. La dosis de mantenimiento es de 300 000 unidades/h durante 12 h.

Alteplasa, se administra por infusión intravenosa de 60 mg en la primera hora y después, 40 mg a una velocidad de 20 mg/h.

Efectos adversos. Los principales efectos adversos se asocian al sangrado y respuesta alérgica, especialmente la estreptoquinasa, sangrado por fibrinólisis excesiva desde tejidos dañados (punciones, heridas recientes), hemorragia intracraneal o retroperitoneal.

Arritmias cardíacas asociadas con la reperfusión del miocardio isquémico.

Su administración está contraindicada en pacientes con antecedentes de intervenciones quirúrgicas en

los últimos 10 días, hemorragia gastrointestinal en los últimos 3 meses o antecedentes de hipertensión diastólica superior a los 110 mm de Hg.

Hemorragia por estreptoquinasa. Lo indicado son las medidas generales. Ante una hemorragia grave por sobredosis puede emplearse como antídoto el ácido aminocaproico.

Ácido aminocaproico

Es un inhibidor sintético de la fibrinólisis. Inhibe competitivamente la activación del plasminógeno.

Ácido aminocaproico: ampulas 2g/10 mL.

Se administra en infusión i.v., 4 a 5 g administrados en 1 h, seguidos por la infusión continua a una velocidad de 1 g/h durante 8 h hasta lograr la respuesta deseada. No se administran más de 24 g en 24 h.

Como efectos adversos, puede producir frecuentemente náuseas, vómitos, diarrea, pirosis. Ocasionalmente cefalea, zumbido de oídos, rash. La administración rápida i.v. puede producir hipotensión arterial, bradicardia y arritmias.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente sobre la presencia de otras enfermedades (pacientes con úlcera péptica, enteritis regional y colitis ulcerativa), así como historia de alergia medicamentosa.
- Obtener una historia del uso de fármacos.
- Evitar la administración de inyecciones intramusculares o insertar nuevas líneas arteriales durante la terapéutica o 24 h después de la terapia trombolítica.

Intervención

- Monitorizar la coagulación del paciente durante la terapéutica trombolítica. Se recomienda antes y 4 h después de la administración sistémica de la estreptoquinasa y uroquinasa.
- Detener la infusión ante un sangrado severo y administrar sangre fresca total, concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, según prescripción médica. Se puede indicar como antídoto el ácido aminocaproico.
- Monitorizar cuidadosamente los signos vitales del paciente para estar alerta ante la presencia de hemorragia interna.
- Preparar la solución de alteplasa en solución de agua estéril para inyecciones. Conocer que alteplasa puede diluirse después con solución salina fisiológica o dextrosa al 5 % en agua. Las soluciones recons-

truidas o disueltas son estables hasta 8 h a temperatura ambiente.

Evaluación

- Vigilar de cerca al paciente en búsqueda de signos de hemorragia durante la terapéutica trombolítica, especialmente en sitios de infusiones o heridas.
- Observar signos de reacción alérgica a la estreptokinasa, náusea, prurito, fiebre, dolor músculo esquelético, disnea, broncoespasmo y edema angio-neurótico.
- Hacer estudios electrocardiográficos para detectar arritmias.
- Continuar examinando, para prevenir complicaciones hemorrágicas al paciente, por 24 h después de la terapia trombolítica.

Educación paciente-familia

- Enseñar al paciente y sus familiares a reconocer los signos de hemorragia y reportar cualquier indicio de ello.

Bibliografía

- Ansell, J., J. Hirsh, L. Poller, H. Bussey, A. Jacobson, et al (2004): The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists, The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, Chest.126: 204-233.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, pp. 248-55.
- Cleveland, L., D.S. Aschenbrenner, S.J. Venable y J.A.P. Yansen (1999): Nursing Management in Drug Therapy. Lippincott, Philadelphia, 1114 pp.
- American Heart Association/American College of Cardiology Foundation (2003): Expert Consensus Document on Warfarin Therapy. Guide to Warfarin Therapy [Page last updated 05/19/2004]. JACC, 41:1633-52.
- Hart, R.G., S. Palacio y L.A. Pearce (2002): Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: Analysis of randomized clinical trials. Stroke 33: 2722-2727.
- Hirsh, J., S.S. Anand, J.L. Halperin y V. Fuster (2001): Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association, Arterioscler, Thromb Vasc Biol, 21 (7): E9-9.
- Hambleton, J. (2007): Drugs Used in Disorders of Coagulation. En Basic & Clinical Pharmacology. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma}. Edición, McGraw Hill-Lange, pp. 543-560.
- Lees, K.R., P.M.W. Bath y A.R. Naylor (2000): ABC of arterial and venous disease- Secondary prevention of TIA and stroke. Br. Med. J. 173: 254-258.
- Majerus, P.W. y D.M. Tollefsen (2001): Anticoagulantes, Trombolíticos y Antiplaquetarios. En Goodman & Gilman; Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés]; (J.G. Hardman, L.E. Limbird y A. Goodman Gilman eds.), Editorial McGraw-Hill Interamericana, México, (2003), 10ma. Ed., Vol II, Cap 55, pp. 1535-1554.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): Mosby's Pharmacology in Nursing. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 4ta. Ed., pp. 310-327.
- Stein, P.D., J.S. Alpert, H.I. Bussey, J.E. Dalen y A.G. Turpie (2001): Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. Chest, 119: 220-227.
- Val Begueria, J.M., M.J. Busto Medina y M.I. Gómez Roncero (2003): Farmacología de la coagulación sanguínea. En Farmacología en Enfermería (P. Pradillo García, comp.) Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, pp. 249-260.

Parte VI

Fármacos que actúan en el aparato respiratorio

Capítulo 19

Fármacos antiasmáticos

Dra. Alicia Zapata Martínez

El asma bronquial (AB) es una enfermedad frecuente en Cuba y en el mundo. Su prevalencia en nuestro medio es de 8,6 % en adultos y de 14 % en menores de 15 años. Ha tenido una morbilidad en aumento durante los últimos años, lo que constituye un comportamiento contrario a lo esperado, pues hoy día se dispone de mayores recursos terapéuticos. El incremento de la morbilidad pudiera estar relacionado con un mejor diagnóstico de la enfermedad; pero la deficiente educación sanitaria del paciente y familia y el no uso adecuado de los fármacos disponibles por el personal médico y paramédico se han relacionado a este incremento. El AB es una enfermedad crónica no transmisible y se sabe que una conducta terapéutica correcta, contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Conceptualmente se define el AB como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, de origen multifactorial y no bien conocido aún.

Entre las alteraciones fisiopatológicas del AB se pueden mencionar:

- Inflamación de la mucosa y submucosa bronquial con infiltración de eosinófilos, macrófagos, células T y otros tipos celulares. Todos ellos liberan múltiples sustancias químicas o mediadores químicos, responsables de la respuesta inflamatoria (leucotrienos, prostaglandinas, factor de necrosis tisular, diferentes citoquinas, histamina, etc.). El componente inflamatorio es hoy considerado el más importante y sobre el que es necesario actuar con fármacos.
- Obstrucción bronquial debida, tanto a la contracción del músculo liso bronquial por las sustancias liberadas, como al acumulo de las secreciones mucosas en la luz. La obstrucción bronquial es casi siempre reversible, incluso en ocasiones de forma espontánea.

- Una característica de la inflamación en el AB, que la diferencia de otras inflamaciones, como la que puede aparecer en el curso de una enfermedad infecciosa respiratoria, es la presencia de la hiperreactividad. Esta es una propiedad que determina una respuesta exagerada, por parte de la mucosa bronquial, a diferentes estímulos (olores fuertes, polen, ácaros presentes en el polvo de casa, ejercicio físico, contaminantes ambientales, aire frío y otros).

Clínicamente, el AB se caracteriza por la aparición de crisis intermitentes y reversibles (espontáneas o con tratamiento) de disnea espiratoria que se acompaña de tos, incremento de las secreciones mucosas bronquiales y sibilantes. La clasificación de la enfermedad por la frecuencia y severidad de los síntomas puede verse en la tabla 19.1.

Entre los avances más significativos en el tratamiento del AB, en los últimos años, se encuentra la identificación de la importancia del papel activo del paciente en la evolución satisfactoria de su enfermedad. Para que esto ocurra es necesario que el equipo de salud tenga un adecuado conocimiento de la enfermedad, de los objetivos de su tratamiento y en particular, de los fármacos que se emplean para su terapéutica. Claro, esto siempre teniendo en cuenta la responsabilidad que cada cual ocupa en el equipo de salud.

Objetivos del tratamiento:

- Mejorar los síntomas y la función pulmonar.
- Reducir la asistencia a cuerpo de guardia e ingresos hospitalarios.
- Disminuir el consumo de broncodilatadores de corta duración.

Tabla 19.1. Clasificación del asma bronquial atendiendo a la frecuencia y severidad de los síntomas.

Nueva clasificación del asma bronquial según el segundo panel de expertos en el diagnóstico y manejo del asma		
Categoría	Síntomas	Función pulmonar
Severa persistente	Síntomas continuos con exacerbaciones frecuentes y actividad física limitada	FEV1/PEFR menor de 60 % de lo esperado
Moderada persistente	Síntomas diarios y exacerbaciones por lo menos 2 veces a la semana comprometiendo actividad física	FEV1/PEFR entre 60 % y 80 % de lo esperado
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 del 80 % de lo esperado

Estos objetivos persiguen impedir la limitación física, social y laboral, o sea, mejorar la calidad de vida y se deben alcanzar con un mínimo de reacciones adversas (RA) y con un costo sanitario razonable.

Actualmente, en la terapéutica del asma bronquial se identifican 2 grupos de medicamentos (tabla 19.2):

Los *broncodilatadores* son efectivos en revertir el broncoespasmo de la fase temprana. Primera parte de la respuesta en el paciente asmático al ponerse en contacto con el estímulo nocivo. Es decir, su uso es en el tratamiento de los síntomas agudos.

Los *antiinflamatorios* inhiben o previenen la respuesta inflamatoria. Algunos, como los glucocorticoides, lo hacen tanto en la fase temprana como tardía y son útiles en el tratamiento del ataque agudo y en la prevención de los síntomas. El resto de los fármacos de este grupo son para prevenir los síntomas.

Broncodilatadores

Son medicamentos para el tratamiento de los síntomas agudos. Midiendo su consumo en los pacientes podemos evaluar el grado de control de la enfermedad y mejorar el tratamiento profiláctico y además, hacer educación en el conocimiento de la enfermedad y los medicamentos que se usan para su terapéutica.

Agonistas beta-2 adrenérgicos

Indicaciones

- Fármacos de rescate ante la aparición de síntomas.
- Durante la crisis de asma bronquial de cualquier intensidad.
- Prevención de síntomas al ejercicio (15 min antes del ejercicio).

- Diagnóstico, en las pruebas de función respiratoria para medir grado de reversibilidad de la obstrucción bronquial.
- En caso de los de larga duración (salmeterol), prevención de síntomas nocturnos.

Para su estudio, se pueden clasificar atendiendo a su acción sobre los receptores adrenérgicos en:

- *No selectivos* (adrenalina, isoprenalina): estos fármacos se emplean poco hoy día por la escasa duración del efecto y porque su uso se acompaña de un número importante de efectos colaterales, justamente por su falta de selectividad. La adrenalina estimula, además de los receptores beta-2 responsables del efecto deseado, los receptores alfa y beta-1. Los receptores alfa, por su abundancia en el músculo liso vascular y que su estimulación produce vasoconstricción, se asocia frecuentemente a un incremento de la presión arterial. Los receptores beta-1, localizados fundamentalmente en el corazón, al ser estimulados pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco de diferentes grados de severidad (taquicardia, extrasístoles, etc.). Estos efectos cardiovasculares pueden ser especialmente peligrosos en la población adulta con enfermedades asociadas (hipertensión, cardiopatías). La isoprenalina es un agonista inespecífico de los receptores beta (1 y 2), por lo que afecta igual que la adrenalina la función cardíaca. Estas razones hacen que la adrenalina y la isoprenalina se empleen sólo cuando no se disponga de los agonistas selectivos.

La adrenalina se usa, en ocasiones, en el tratamiento de crisis moderadas de AB en niños por vía subcutánea.

- Los *agonistas beta-2 selectivos o específicos* del tipo del salbutamol y la terbutalina tienen eficacia inmediata en un ataque agudo y/o grave de asma y por su especificidad los efectos cardiovasculares, a las dosis terapéuticas, son mínimos. 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.

Atendiendo a la duración del efecto se agrupan en:

- *Agonistas beta-2 selectivos de corta duración:* a este grupo pertenecen el salbutamol y la terbutalina. Tienen un inicio de acción rápido (pocos minutos), con un efecto máximo alrededor de los 30 min y una duración entre 4-6 h. Se recomienda su empleo a demanda (según las necesidades del paciente) para control de los síntomas, sin sobrepasar los 800 microgramos/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 beta adrenérgicos.
- *Agonistas beta-2 selectivos de larga duración:* un ejemplo es el salmeterol. Se administra por inhalación, posee un inicio de acción lento y una duración de 12 h. No es útil para el tratamiento del broncoespasmo 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 (tabla 19.2 y cuadro 19.1).

Tabla 19.2. Medicamentos de uso frecuente en el tratamiento del asma bronquial.

Medicamento	Vía	Uso
Antiinflamatorios		
Dipropionato de beclometasona	inhalado	profiláctico
Prednisona	oral	sintomático
Hidrocortisona	endovenosa	sintomático
Cromoglicato de sodio	inhalado	profiláctico
Broncodilatadores		
Salbutamol	inhalado	sintomático
Salmeterol	inhalado	prevención de síntomas nocturnos
Teofilina (LS)*	oral	prevención de síntomas nocturnos
Bromuro de ipratropio	inhalado	sintomático

* Liberación sostenida.

Acciones farmacológicas útiles en el tratamiento del AB. Producen relajación de la fibra lisa bronquial, por estímulo de los receptores beta-2 del músculo liso bronquial, provocando broncodilatación. Se comportan como un antagonista fisiológico de la histamina u otros agentes broncoconstrictores presentes. La relajación se produce independientemente del espasmógeno actuante.

Inhiben la liberación de mediadores de la inflamación desde las células cebadas (factor de necrosis tisular, leucotrienos e histamina).

Incrementan la actividad mucociliar favoreciendo la excreción del mucus.

Es bueno aclarar que se ha demostrado que a pesar de que los agonistas beta 2 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.

Todos los agonistas de los receptores beta 2 adrenérgicos provocan la relajación de la musculatura lisa bronquial (broncodilatación) y la inhibición de la liberación de los mediadores por un incremento de los niveles intracelulares de AMP cíclico, al ser estimulada la adenilciclase (Fig. 19.1).

Cuadro 19.1. Tratamiento escalonado del asma bronquial.**Asma persistente ligera**

- Agonistas beta-2, inhalados, de corta duración, a demanda (cuando haya síntomas).
- Uso regular de corticoides inhalados (beclometasona 250-500 mcg/d) o en niños y jóvenes menores de 20 años, probar con CGDS 20 mg cada 6-8 h por 4-6 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 500-1000 mcg/d).
- 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/d más salmeterol 100 mcg/d).

Asma persistente grave

- Agonistas beta-2 inhalados, de corta duración, a demanda (cuando haya síntomas).
- Corticoides inhalados a dosis altas y broncodilatadores de larga duración (salmeterol).
- En algunos pacientes se puede emplear teofilina LS.
- Pueden ser necesarios corticoides orales.

En el asma persistente, los corticoides por vía inhalatoria son los fármacos de elección para el tratamiento de fondo y los agonistas beta-2 de corta duración, para el tratamiento de los síntomas.

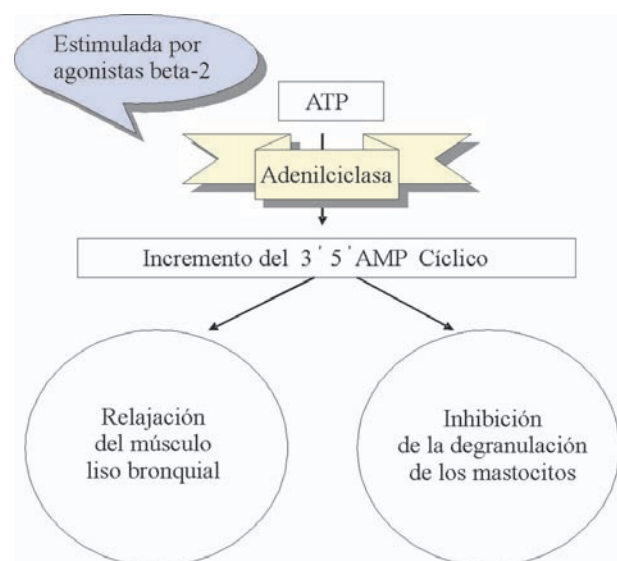


Fig. 19.1. Incremento de las concentraciones intracelulares de AMP cíclico por los agonistas beta-2 y acciones principales.

Reacciones adversas. Entre las RA más frecuentes que aparecen con el uso de los agonistas beta-2 adrenérgicos, en el AB, están: temblor (por estímulo de los receptores beta-2 localizados en músculo esquelético), palpitaciones y taquicardia refleja por vasodilatación arterial, al estimular receptores beta-2 en músculo liso vascular. El nerviosismo y la cefalea no son raros.

Cuando se emplea la vía endovenosa (poco frecuente) o la vía inhalatoria a dosis altas y por períodos prolongados, puede aparecer: hipopotasemia, hiperglicemia, trastornos graves del ritmo cardíaco y disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

Para los agonistas beta-2 selectivos de larga duración, se ha señalado un incremento del riesgo de muerte por AB. Datos de farmacovigilancia, provenientes de reportes espontáneos de reacciones adversas, han dado señales de alerta en cuanto a la posible asociación entre el incremento del riesgo de muerte por AB y el consumo de salmeterol.

Vías de administración. Inhalatoria, oral y endovenosa en el caso del salbutamol. La terbutalina puede administrarse por vía inhalatoria y oral. El salmeterol solo por vía inhalatoria.

Formas de presentación y dosis. Cada una de las presentaciones farmacéuticas tendrá sus características particulares. Esto reclamará, del personal de enfermería, educar a los pacientes para su correcto empleo.

Salbutamol: inhalador de dosis fijas que entrega 100 mcg por puff o bocanada. Las dosis son de 1-2 bocanadas según necesidad. Se prefiere no sobrepasar las 8 bocanadas en el día (tabla 19.2 y cuadro 19.1). En el caso de los inhaladores a dosis fijas, hay que insistir en un buen dominio de la técnica inhalatoria (Fig. 19.2).

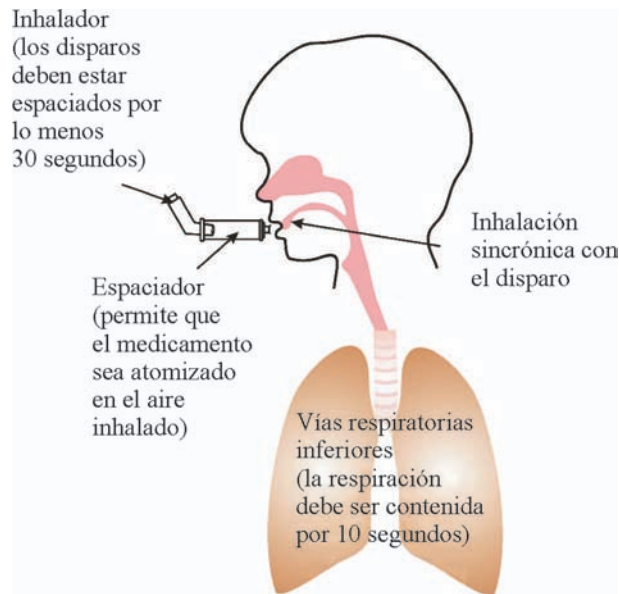


Fig. 19.2. Esquema de la inhalación desde un dispositivo a dosis fijas con cámara espaciadora.

Pasos para lograr una inhalación correcta desde un inhalador a dosis fijas:

- Agitar el frasco y colocarlo con la boquilla hacia abajo.
- Realizar una espiración forzada.
- Colocar correctamente los labios alrededor de la boquilla. También existen recomendaciones de ponerlos a 4 cm de la boca.
- Coordinar adecuadamente la inspiración y la compresión manual del inhalador. Realizar la pulsación después de haber iniciado la inspiración.
- Retener el fármaco (apnea de 5-10 s, algunos señalan hasta 30 s).
- El paciente debe permanecer de pie o sentado para permitir la máxima expansión del tórax.

La realización inadecuada de la técnica desde los inhaladores a dosis fijas es una causa frecuente de fallo terapéutico. Ello ha sido corroborado por estudios realizados en Cuba, donde casi la mitad de los pacientes visitados realizaron incorrectamente la maniobra.

Las cámaras espaciadoras son dispositivos creados para que sirvan de depósitos del fármaco y disminuyen la necesidad de inspirar de forma coordinada con el inhalador. Ellas pueden ser particularmente útiles en los niños, ancianos y discapacitados mentales (Fig. 19.2).

El *salmeterol* se presenta en inhaladores a dosis fijas que entregan 25 o 50 mcg/bocanada o puff. Las

dosis habituales son de 1 o 2 bocanadas o puff cada 12 h (100 mcg/d). En algunas ocasiones se pueden prescribir hasta 200 mcg/d. Las recomendaciones para el uso del inhalador son las mismas que en el caso del inhalador de salbutamol.

Soluciones para nebulizadores al 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 4-6 h. En pacientes con ataques severos con peligro para la vida, puede acortarse el intervalo entre dosis, hasta que ceda el broncoespasmo.

En cuanto a la administración por nebulizadores, es preciso resaltar la importancia de hacer un cálculo adecuado de la cantidad de fármaco a colocar en el dispositivo, para ello es necesario tener en cuenta la concentración de la solución disponible (no es lo mismo si es al 0,1 % que al 0,5 %). Por ejemplo, para preparar un aerosol con una dosis de 5 mg de salbutamol, si se tiene una solución para nebulizador al 0,5 %, se debe tomar 1 mL del frasco y en el nebulizador añadir 2 mL de solución salina fisiológica. Ello se debe a que por cada mL de la solución hay 5 mg del fármaco. *Nunca usar agua destilada o agua para inyección, ello puede empeorar el broncoespasmo por no ser isotónica.*

Si la solución para nebulizador fuera de 0,1 %, esta entregaría 1 mg por cada mL de solución, luego necesitaríamos 5 mL para poder administrar la misma dosis de 5 mg al paciente.

Para la vía oral se pueden mencionar: jarabe con 2 mg/5 mL y tabletas de 2 mg. Las dosis recomendadas son de 2-4 mg cada 6-8 h en adultos y 0,1 mg/kg por dosis (máximo 2 mg/dosis) cada 6-8 h en niños.

En conclusión, la vía inhalatoria es la de elección actualmente en el tratamiento farmacológico del AB, en cualquiera de sus estadios clínicos y ello es válido para los agonistas selectivos beta-2. La diferencia radica en la técnica inhalatoria a emplear. Las más importantes son los *inhaladores a dosis fijas* (con gases fluoro-cloro-carbonados o de polvo seco y con cámara espaciadora o no) y los *nebulizadores*.

Proceso de atención de enfermería (PAE)

Valoración

- Interrogar al paciente sobre el tiempo de evolución de los síntomas actuales y medicamentos y dosis ya recibidos.
- Informarse sobre el seguimiento o no de un tratamiento profiláctico del AB.
- Indagar sobre la presencia de otras enfermedades en el paciente.

Intervención

- Comprobar la forma de presentación del medicamento, por ejemplo la concentración disponible (solución para nebulizador 0,1 % o 0,5 %).
- Realizar los cálculos adecuados.
- Preparar adecuadamente el fármaco, cantidades a administrar y solventes a añadir.
- Instruir al paciente correctamente sobre la mejor forma de colaborar (colocación adecuada de la boquilla, realización adecuada de la maniobra).

Educación paciente-familia

- Explicar a pacientes y familiares las medidas de cuidado de los inhaladores a dosis fijas: estos deben permanecer a temperatura ambiente, pues el frío disminuye su efectividad. Las boquillas deben ser de uso individual y se deben lavar con agua corriente frecuentemente.
- Enseñar la forma de realizar una maniobra correcta desde un inhalador a dosis fijas y el uso de la cámara espaciadora, si estuviera disponible y se considerara necesaria.
- Brindar información sobre las características de los fármacos que se emplean. Por ejemplo, en el caso de los agonistas beta 2, es importante la duración del efecto. Los de corta duración son para aliviar los síntomas (salbutamol) y los de duración prolongada (salmeterol) solo para prevenir los síntomas nocturnos.
- Orientar que el uso indiscriminado (más de 2 dosis seguidas o repetir antes de 4 h) de estos medicamentos llevan a la pérdida de la selectividad, fracaso terapéutico e incremento de los efectos adversos. Nunca consumir más de 8 bocanadas al día.
- Enseñar a los pacientes con AB y familiares que deben acudir a los centros de urgencias si su ataque no mejora con las medidas habituales. Por ejemplo, dos dosis seguidas de un inhalador de un beta-2 agonista de corta duración, administradas adecuadamente, sin que disminuyan los síntomas, puede ser un criterio para reclamar asistencia médica.

Evaluación

- Enfatizar en la evaluación de la frecuencia cardíaca, ritmo de la respiración, aparición de cianosis, roncocal y sibilantes o ausencia de ruidos respiratorios.

Metilxantinas

La xantina que ha tenido uso clínico es la teofilina. Esta se emplea combinada con la etilendiamina para incrementar su solubilidad y se conoce como aminofilina. Actualmente, ha disminuido considerablemente la importancia de la teofilina en el tratamiento del AB, a causa de sus características farmacocinéticas ($t_{1/2}$ muy variable, interacciones medicamentosas) y sus frecuentes RA dependientes de la dosis (estrecha ventana terapéutica); por este motivo está relegada a medicamento de segunda línea en el tratamiento de pacientes con síntomas predominantemente nocturnos y solo los preparados orales de liberación sostenida (cuadro 19.1). En algunos países también se emplea por vía endovenosa 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 endovenosa lenta, antecedentes de administración de aminofilina en el paciente). Otro aspecto a valorar, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene en cuenta y es por el cual aún permanece en los listados de medicamentos esenciales que edita esta organización, es que es un fármaco de muy bajo costo (los preparados de corta duración y endovenosos). Este aspecto es importante en caso de países muy pobres.

Acciones farmacológicas. Todas las xantinas (teofilina, cafeína, teobromina) estimulan el sistema nervioso central, el músculo cardíaco y el estriado en general; tienen una acción diurética débil y relajan el músculo liso, especialmente el de los bronquios, produciendo broncodilatación. Esta última acción es clínicamente válida solo para la teofilina.

Acciones farmacológicas de la teofilina en el AB:

- Relaja el músculo liso bronquial. Acción más débil y de inicio, más lenta que la de los agonistas beta-2 inhalados.
- Disminuye la liberación de mediadores desde las células cebadas y eosinófilos sensibilizados. Se dice que puede disminuir la respuesta de la fase tardía en el AB, pero no la hiperreactividad bronquial. Se discute una posible acción antiinflamatoria no aceptada por todos.
- Incrementa la actividad mucociliar.
- Puede disminuir los requerimientos de corticoides orales en pacientes con asma persistente corticoide dependiente.
- Mejora la contractilidad del diafragma y la fatiga diafragmática en seres humanos, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC) y en estado de mal asmático, según algunos.

Mecanismo de acción. No está muy claro, se ha planteado que incrementa las concentraciones intracelulares de AMP-Cíclico, pero por un mecanismo diferente a los agonistas beta adrenérgico (Fig. 19.1). Ella inhibiría a la enzima fosfodiesterasa, encargada de degradar el AMP-Cíclico. En realidad esto no es válido porque las concentraciones necesarias para inhibir a la fosfodiesterasa, son superiores a las que se emplean en terapéutica para el tratamiento del AB.

También se ha relacionado con el bloqueo de receptores de adenosina (mediador químico con acción broncoconstrictora y proinflamatoria), pero tampoco se ha podido probar que sea exactamente así a nivel bronquial. Otros hablan de un antagonismo con el calcio que impediría su participación en los procesos de contracción del músculo liso bronquial y de liberación de mediadores químicos involucrados en el AB. Ninguno de estos planteamientos satisface a todos los investigadores, luego no se puede afirmar que expliquen el mecanismo de acción de este fármaco.

Características farmacocinéticas. Las características farmacocinéticas son una de las limitantes del uso clínico de la teofilina; la variabilidad individual del metabolismo y un margen de seguridad pequeño (estrecha ventana terapéutica), son dificultades evidentes para su empleo en pacientes asmáticos.

Se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal. Se metaboliza en el hígado y solo del 5-15 % se elimina por la orina sin modificar. El $t_{1/2}$ en adultos es de 8-9 h, menor en niños y mayor en recién nacidos, prematuros y ancianos. Hay diferencias importantes en el tiempo de vida media de eliminación, tanto entre individuos, como en un mismo sujeto en diferentes situaciones.

El $t_{1/2}$ 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; la rifampicina, fenobarbital, difenilhidantoína y carbamacepina, disminuyen las concentraciones en plasma de este fármaco. Por el contrario, la eritromicina, ciprofloxacina, bloqueadores de los canales de calcio (nifedipina, verapamilo) y cimetidina pueden incrementarlas.

Los preparados orales de teofilina de corta duración, alcanzan las concentraciones máximas alrededor de las 2 h y los de liberación sostenida, entre 8-12 h, en dependencia del producto. Existen grandes diferencias en la velocidad de la absorción y la afectación de la misma por alimentos entre los preparados de los diferentes laboratorios farmacéuticos, por lo que hay que ser cuidadosos al respecto y fijarse en las recomendaciones del fabricante.

Reacciones adversas. Las principales RA aparecen en el sistema nervioso central (SNC), el aparato cardiovascular (ACV) y el tracto gastrointestinal (TGI) y dependen de las concentraciones sanguíneas. Algunas, como la anorexia, las náuseas y el nerviosismo, aparecen a las concentraciones terapéuticas (10-20 mcg/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 a dosis tóxicas. La administración endovenosa de teofilina, de manera rápida (menos de 20 min), puede ocasionar trastornos severos del ritmo cardíaco y muerte, por esto *se debe administrar siempre lentamente y diluida en solución salina*.

Vías de administración. Se puede administrar por vía oral; la vía rectal se rechaza por presentar una absorción impredecible (errática) y por la gran incidencia de proctitis. También se administra por vía endovenosa lenta, con las precauciones ya señaladas.

Formas de presentación y dosis. Tabletas de corta duración para administración oral de 170 mg.

Tabletas de liberación sostenida con duraciones entre 12-24 h y contenido de acuerdo al fabricante. Esto exige tener precaución siempre con el preparado y fijarse, si se cambia de fabricante, cuáles son los contenidos de los comprimidos y la forma de administración que recomiendan.

Las ampollitas son de 250 mg/10 mL.

Dosis: la dosis de teofilina de liberación sostenida es de 300-800 mg/d (adultos), repartida en una o dos tomas al día, en dependencia del fabricante. Para niños mayores de un año, 12-20 mg/kg/d, sin pasar de 800 mg/d. Se recomienda comenzar con dosis bajas e ir incrementando hasta alcanzar la dosis terapéutica en cada paciente.

Las tabletas de corta duración y los supositorios no se aconsejan por los inconvenientes ya señalados.

Por vía endovenosa: 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, a dosis de 0,45 mg/kg/h en adultos y 0,8-1 mg/kg/h en niños menores de 12 años. Si no se puede realizar la infusión continua por cualquier motivo, se recomienda administrar 4-6 mg/kg, a la concentración antes señalada, en 20 min cada 6 h.

De ser posible, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas y mantenerlas entre 10 y 15 mg/mL, que son concentraciones seguras y eficaces.

PAE

Valoración

- Brindar seguridad y apoyo emocional al paciente, especialmente a aquellos que estén ansiosos.
- Valorar grado de dificultad, frecuencia y ruidos respiratorios, así como presencia de cianosis.
- Interrogar al paciente sobre el consumo previo de teofilina y de otros medicamentos con los que pudiera interactuar. También sobre el padecimiento de otras enfermedades que puedan interferir con la farmacocinética del medicamento.
- Comprobar la prescripción.
- Verificar las concentraciones plasmáticas de teofilina en pacientes que refieran haberla recibido con anterioridad o que se encuentren tomando preparados de liberación sostenida.

Intervención

- Verificar la forma de presentación disponible y la indicación realizada por el médico (preparados de corta duración y de liberación sostenida para la vía oral).
- Comprobar que la vía de administración sea la correcta y que las condiciones de administración también lo sean (recordar que los alimentos pueden afectar la velocidad y magnitud de la absorción, lo que es de especial importancia en los preparados de liberación sostenida).
- Realizar el cálculo necesario previo a la administración. Tener en cuenta la edad, las enfermedades asociadas, los antecedentes de haber tomado el medicamento recientemente o de forma continuada (preparados de liberación sostenida).
- Preparar correctamente el medicamento y evaluar el sitio de administración (caso de la administración endovenosa).
- Administrar el medicamento adecuadamente, en caso de utilizar la vía endovenosa, tener en cuenta su correcta dilución y administración en no menos de 20 min.

Educación paciente-familia

- Educar al paciente y sus familiares en el conocimiento, identificación y reporte de los efectos no deseados, frecuentes y/o graves, que puedan aparecer tras la administración del medicamento y la importancia del monitoreo de las concentraciones plasmáticas.
- Explicar que se debe evitar la ingestión de té, café o chocolates, también contienen teofilina y otras xantinas. Tampoco se deben ingerir comidas ricas en proteínas, conjuntamente con la administración del medicamento, porque pueden disminuir su absorción, en caso de usarse la vía oral.
- Orientar que debe avisar inmediatamente al médico ante la presencia de dolor epigástrico, trastornos cardiovasculares y convulsiones.
- Advertir que solo debe consumir este medicamento bajo indicación médica.
- Alertar sobre las posibles variaciones en la vida media del medicamento relacionadas con el hábito de fumar.

Evaluación

- Evaluar mejoría, verificando profundidad y frecuencia de la respiración y el comportamiento de los ruidos respiratorios mediante la auscultación, especialmente en casos de administración endovenosa.
- Observar coloración de labios y uñas y expresión facial.
- Vigilar gasometría (PO₂, PCO₂, etc.).
- Comprobar que los niveles plasmáticos de teofilina se encuentren entre los 10 y 20 mcg/mL.
- Identificar la aparición de manifestaciones tóxicas en el SNC (temblor, convulsiones, particularmente en niños pequeños) y en el sistema digestivo (nauseas, vómitos, etc.).

Anticolinérgicos

Indicaciones

- Como terapéutica de rescate en menores de 2 años.
- Broncodilatador de segunda línea, con particular interés en mayores de 65 años.
- Tratamiento de rescate, siempre que no se puedan usar los agonistas beta-2 selectivos.
- Su principal indicación es en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El estímulo de los receptores M₃ bronquiales produce broncoconstricción, de la misma forma que su bloqueo ocasiona broncodilatación.

Uno de los inconvenientes principales para el uso de anticolinérgicos en el tratamiento del AB, radicaba en los efectos colaterales y la vía de administración de los preparados disponibles (atropina). En la década de los años 70-80, del siglo XX, surgió el bromuro de ipratropio (BI), un fármaco con acción anticolinérgica inespecífica que se puede administrar por vía inhalatoria y con escasa absorción, por lo que no produce efectos adversos sistémicos.

Sus acciones son similares a los agonistas beta-2 adrenérgicos (broncodilatación, incremento de la actividad mucociliar y disminución de la producción de mucus), pero es menos potente, tiene un inicio de acción más lento y una duración más corta. Se habla de una acción sinérgica con los agonistas beta-2 que pudiera tener utilidad clínica. En realidad, su uso es restringido al tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el AB, a aquellos pacientes que no pueden recibir, por algún motivo, estimulantes beta-2 adrenérgicos (tabla 19.2).

Las reacciones adversas son escasas, lo más frecuente es la aparición de boca seca.

Se puede encontrar en inhaladores a dosis fijas que entregan 40 mcg/inhalación y solución para nebulizadores que contiene 0,25 mg/mL o 0,02 %.

Al igual que los agonistas beta-2 selectivos, se emplean a demanda, las dosis para el inhalador a dosis fijas son de 80 mcg/dosis y no más de 320 mcg/d. En el caso de la administración por nebulizador con aire comprimido, la dosis será de 0,5 mg/dosis cada 30 min, hasta 3 dosis en adultos. El incremento de la dosis puede dar lugar a un efecto paradójico de broncoconstricción en ocasiones.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente sobre el tiempo de evolución de los síntomas actuales y medicamentos y dosis ya recibidos.
- Informarse sobre el seguimiento o no de un tratamiento profiláctico del AB.
- Indagar sobre la presencia de otras enfermedades en el paciente.

Intervención

- Comprobar la forma de presentación del medicamento, por ejemplo, la concentración disponible (solución para nebulizador).
- Realizar los cálculos adecuados.

- Preparar adecuadamente el fármaco, cantidades a administrar y solventes a añadir.
- Instruir al paciente correctamente sobre la mejor forma de colaborar al administrarle el medicamento (colocar adecuadamente la boquilla, realizar la maniobra de forma correcta).
- Vigilar la frecuencia y ritmo de la respiración, la frecuencia cardíaca, la presencia de cianosis, de roncos y sibilantes, así como la ausencia de ruidos respiratorios durante la administración del medicamento.

Educación paciente-familia

- Educar a pacientes y/o familiares en cuanto al uso correcto del inhalador (ver agonista beta-2).
- Advertir que el incremento de la dosis puede dar lugar a una respuesta paradójica de broncoconstricción.
- Recomendar como medidas generales, para todo paciente asmático o que sufra una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no fumar ni permanecer en áreas donde se fume.
- Orientar que debe ingerir abundantes líquidos.

Evaluación

- Evaluar la respuesta al tratamiento.
- Detectar la aparición de efectos adversos.

Antiinflamatorios

Entre los fármacos antiinflamatorios (tabla 19.2) se relacionan medicamentos que difieren en muchas de sus características (mecanismo de acción, vía de administración y seguridad). Entre ellos están: el cromoglicato de sodio (CGDS), el nedocromil y el ketotifeno, que parecen compartir el mecanismo de acción, los glucocorticoides y de introducción más reciente, los modificadores de los leucotrienos.

- Cromoglicato de sodio
- Nedocromil
- Ketotifeno

Indicaciones

- Tratamiento intercrisis del asma persistente en niños y adolescentes menores de 18 o 20 años.
- Prevención de los síntomas al ejercicio. Son menos eficaces en esta indicación que los agonistas beta 2 selectivos.
- Prevención de los síntomas en el asma bronquial estacional.

El CGDS 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 demostró su eficacia en humanos con asma bronquial.

Estos antiinflamatorios 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 responde 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 de 6-8 semanas para obtener una buena respuesta, por lo que no se recomienda desistir de su uso hasta que transcurra este tiempo. Su indicación es en la prevención de los síntomas (tabla 19.2 y cuadro 19.1).

La OMS ha puesto en dudas su utilidad clínica y se valora su retirada del listado de medicamentos esenciales.

Acciones farmacológicas

- Disminuyen la hiperreactividad bronquial ante sustancias irritantes.
- Disminuyen la frecuencia e intensidad de las crisis de asma y por lo tanto, mejora la calidad de vida de los pacientes con AB.
- Disminuyen el broncoespasmo producido por el ejercicio.
- Mejoran el flujo pico espiratorio (variable espirométrica, es la velocidad máxima del flujo espiratorio, se expresa en litros por segundo y sirve para medir u orientar el grado de obstrucción bronquial, lo que puede ser útil en el tratamiento de pacientes asmáticos).
- No es broncodilatador.

Mecanismo de acción. 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 y que mecanismos más complicados pueden estar presentes. Se habla de 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, disminuyendo la liberación de mediadores en la fase temprana de la respuesta antígeno-anticuerpo y en los eosinófilos, disminuyendo la respuesta inflamatoria a la inhalación de alérgenos. La inhibición de la

degranulación de mastocitos ocurre exclusivamente en pulmón humano y de monos, pero no en la piel.

Características farmacocinéticas. Prácticamente no se absorben en el tracto gastrointestinal, ni por los pulmones. Solo pasa a la circulación el 10 % de la dosis administrada por vía inhalatoria, estas características explican la baja frecuencia de RA. El fármaco absorbido es eliminado sin modificar, por la bilis y por la orina. El $t_{1/2}$ es de 90 min.

Reacciones adversas. El CGDS y el nedocromil son fármacos seguros. Los efectos adversos son pocos e infrecuentes. Puede verse raramente, broncoespasmo, edema laríngeo, cefalea, erupciones cutáneas y náuseas. Los más frecuentes son tos e irritación de las vías aéreas superiores. El nedocromil tiene el inconveniente de poseer un mal sabor.

Vías de administración. El CGDS 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. El ketotifeno se administra por vía oral.

Formas de presentación y dosis. El CGDS se puede encontrar como aerosol presurizado a 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 al 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.

El ketotifeno es un antihistamínico H-1 con actividad antiserotoninérgica (bloquea el receptor 5-HT-2 de la serotonina). Se dice que es uno de los pocos antihistamínicos H-1 con posible utilidad (discutido) en el tratamiento profiláctico del asma bronquial. Se le señalan acciones semejantes al CGDS y solo debe recomendarse en niños que no puedan dominar la técnica inhalatoria. Sí es útil en el tratamiento de las rinitis y conjuntivitis alérgicas. Al igual que con el CGDS, la respuesta es lenta (4 a 8 semanas) y es más eficaz en niños y adolescentes.

Entre las RA más frecuentes al ketotifeno se encuentran, somnolencia, a la que se puede desarrollar tolerancia, aumento del apetito y del peso corporal. También puede verse sequedad de la boca, mareos y raramente, síntomas de estimulación del SNC, como con la difenhidramina.

Se administra por vía oral y lo podemos encontrar en jarabe y tabletas. El jarabe tiene una concentración de 1 mg por cada 5 mL. Las tabletas son de 1 mg. Las

dosis acostumbran a ser entre 1 y 2 mg por día en los niños (mayores de 3 años), los menores de 3 años no deben recibir más de 1 mg por día. Para los adultos, las dosis habituales están entre 2 y 4 mg por día. Se recomienda dividir la dosis diaria en 2 tomas y administrarla con las comidas de la mañana y la tarde.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente acerca de la evolución de su enfermedad y la exposición a agentes que puedan desencadenar las crisis. La edad del paciente también es importante, pues la respuesta al tratamiento depende de esta.

Intervención

- Comprobar la forma de presentación del medicamento: inhalador a dosis fijas, spinhaler (cápsulas de polvo seco), solución para nebulizador.
- Instruir correctamente al paciente sobre la mejor manera de colaborar, de acuerdo a la forma farmacéutica a emplear (colocación adecuada de la boquilla, realización apropiada de la maniobra de inhalación, teniendo en cuenta la formulación disponible y la edad del paciente).
- Preparar adecuadamente el aerosol, en el caso del uso de la solución para nebulización.

Educación paciente-familia

- Orientar sobre el manejo y conservación correcta del inhalador (ver acápite de agonistas beta-2).
- Informar sobre la lentitud en la percepción de la mejoría clínica, para que no ocurra un abandono del tratamiento antes del tiempo necesario para que aparezca la respuesta terapéutica.

Evaluación

- Comprobar los efectos terapéuticos de acuerdo al tiempo necesario de tratamiento.
- Evaluar la aparición de reacciones no deseadas.

Glucocorticoides

Indicaciones

Corticoides inhalados: tratamiento de base o de fondo del AB, prevenir la aparición de síntomas.

Corticoides orales en el AB:

- En las agudizaciones, uso de pautas cortas (1 a 4 semanas). En las crisis moderadas y severas previenen las recidivas.

- Asma persistente grave de forma continuada. Pueden combinarse con agonistas beta 2 selectivos de larga duración o preparados de liberación sostenida, para poder reducir la dosis.

Corticoides parenterales en el AB: en crisis severas en las que no pueda emplearse la vía oral. Tener en cuenta que la acción no es inmediata.

Los glucocorticoides se emplean en el tratamiento del AB desde los años 50 del siglo pasado, pero los efectos adversos han sido su principal limitante.

El conocimiento de que el AB es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa bronquial y el surgimiento de preparados para administración inhalatoria, los han colocado, desde 1990, en el pilar principal del tratamiento del AB, tanto en la profilaxis (donde los corticoides inhalados ocupan un lugar preferente), como en el tratamiento de los ataques moderados y severos, en que la vía sistémica, oral o intravenosa (de acuerdo a la situación del paciente) son las recomendadas (tabla 19.2 y cuadro 19.1).

Los glucocorticoides son antiinflamatorios más potentes que el CGDS. Son útiles, tanto en el tratamiento de los síntomas, como en el tratamiento profiláctico. Es bueno tener presente que el CGDS tiene como ventaja su seguridad, pero solo es de uso profiláctico.

Acciones de los glucocorticoides en el ataque agudo de asma bronquial. Se puede decir de forma breve que un ataque agudo de asma es aquel en el que los síntomas empeoran rápidamente, hay peligro potencial para la vida y no mejora después de administrar 2 dosis de agonistas beta-2 en aerosol y/o broncodilatadores endovenosos.

Actualmente se dice que todo paciente con ataque agudo de asma debe ser tratado con glucocorticoides sistémicos. Se señala que la incorporación tardía de los mismos, en el tratamiento de estos pacientes, es una de las principales causas del incremento de la mortalidad por asma en el mundo, durante los últimos años.

Estos fármacos son capaces de:

- Acelerar la mejoría de la función pulmonar.
- Disminuir la necesidad de hospitalización o la duración de la misma.
- 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 (nunca antes de 3 h), es independiente de si la administración es oral o endovenosa. Esto se debe a que están involucrados mecanismos nucleares de inducción de síntesis de proteínas.

De forma resumida se puede decir que los glucocorticoides:

- Disminuyen el cúmulo de células inflamatorias, sobre todo de eosinófilos.
- Disminuyen la liberación de mediadores (leucotrienos, prostaglandinas, interleuquinas, factor de necrosis tumoral, factor de agregación plaquetaria, etc.) y la permeabilidad vascular.
- Restablecen la respuesta de los receptores beta-2 a sus agonistas.
- 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 y ellos determinan cambios a nivel del núcleo, que resultan en la inducción de la síntesis de proteínas específicas (lipocortina). Esta bloquea la síntesis (inhibe a la enzima fosfolipasa A-2) de los mediadores involucrados en la respuesta inflamatoria (derivados del ácido araquidónico).

Reacciones adversas. Durante la administración de glucocorticoides en ciclos cortos (no más de 3 o 4 semanas de duración, ni de 4 ciclos por año), no aparecen RA serias; las que aparecen son reversibles, en su mayoría.

Hiperpotasemia, hiperglicemia y retención hidrosalina, son las más frecuentes. Es recomendable vigilar las concentraciones de potasio y glucosa, así como las cifras de tensión arterial en los ancianos.

Raramente se pueden encontrar: trastornos mentales, incluso, psicosis; descompensación de una insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y miopatías.

No se contraindica su uso en el embarazo, ni en la lactancia, en pacientes con AB. La relación beneficio/riesgo siempre es superior.

Características farmacocinéticas, vías de administración, preparados y dosis. Las vías a emplear en esta situación son la oral y la endovenosa. Los glucocorticoides habitualmente recomendados son la prednisona, prednisolona, hidrocortisona o metilprednisolona.

La hidrocortisona tiene la ventaja de tener un $t_{1/2}$ corto (8-12 h), pero la desventaja de una potente acción mineralocorticoide (retención de sodio y agua) y el

riesgo de broncoespasmo en pacientes alérgicos a la aspirina. Se administra por vía endovenosa a dosis de 100-300 mg cada 6 h y se debe pasar a la vía oral o inhalada (de acuerdo a las condiciones del paciente y las formulaciones disponibles) tan pronto sea posible.

La metilprednisolona es un glucocorticoide de acción intermedia ($t_{1/2}$ 12-36 h), al igual que la prednisona y la prednisolona. Se pueden administrar por vía oral o endovenosa (según el preparado). Se absorben bien en el tracto gastrointestinal. Las dosis recomendadas de metilprednisolona son: adultos, 60-80 mg/d por vía oral (o parenteral, según el preparado) en dosis única o repartido en 2-4 veces al día, según el caso. Se puede llegar a administrar de 80-120 mg/d, 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 1-2 mg/kg/d (sin pasar de 60 mg/d) repartido en dos dosis. La vía endovenosa solo se empleará en aquellos pacientes donde no sea posible la vía oral (endovenoso 1-2 mg/kg cada 4-6 h).

La prednisona y la prednisolona también se absorben bien por el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, permiten vía oral y resultan más baratas. Son las más empleadas en nuestro medio, especialmente la primera. Las dosis recomendadas son 40-60 mg/d en adultos por vía oral, repartidos en 2-3 dosis diarias al inicio o, preferiblemente, dosis únicas matutinas o en días alternos. Las dosis en niños son 1-2 mg/kg/d. La vía endovenosa (solo para la prednisolona) se reserva para el tratamiento hospitalario de pacientes asmáticos que no puedan recibirla por vía oral (vómitos, respiración asistida, etc.).

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.

No se absorben por el tracto gastrointestinal o la mucosa bronquial, por lo que es un tratamiento tópico con todas las ventajas que se derivan de los mismos. Los efectos sistémicos, a las dosis más recomendadas, son mínimos.

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 (meses, años) son capaces de disminuir la hiperreactividad bronquial.

En el cuadro 19.1 se pueden observar las dosis e indicaciones de los glucocorticoides inhalados más empleados (beclometasona) en los tratamientos prolongados del asma persistente.

La dosis total diaria se debe repartir en 2 y en ocasiones, hasta 4 administraciones, en dependencia del paciente y la dosis total a administrar. La mejoría de los síntomas aparece entre 3 y 7 días de iniciado el tratamiento. En los pacientes con dosis altas (más de 1000 mcg/d) 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. 19.2).

Reacciones adversas de los corticoides inhalados. En general, son bien tolerados en dosis de hasta 1000 mcg/d. 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. Recuerde que éste mejora la coordinación de la técnica inhalatoria, 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 1000 mcg/d, por períodos superiores a un mes, puede ocurrir supresión del eje hipotálamo-hipofisario. En estos casos es recomendable que los pacientes, en situaciones de 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.

Las reacciones adversas y las precauciones que se deben tener al administrar corticoides sistémicos, por períodos prolongados, en el tratamiento del AB, son las mismas que en cualquier otra situación clínica y pueden ser estudiadas en el capítulo correspondiente, al igual que su relación con el PAE, del que solo señalaremos, en este capítulo, algunos aspectos de la educación paciente familia en su uso por vía inhalatoria.

Educación paciente-familia

- Realizar educación y control de la técnica inhalatoria, si esta es la vía seleccionada (ver agonista beta-2).
- Insistir en el enjuague de la cavidad bucal y el uso de cámara espaciadora, para prevenir la candidiasis orofaríngea.
- Comunicar al paciente y familiares que la respuesta demora en aparecer alrededor de una semana.
- Recomendar, en pacientes que tengan tratamiento conjunto de corticoides inhalados y agonistas beta-2, inhalar el beta-2 agonista unos minutos antes del corticoide inhalado, ello favorece la penetración de este último en el árbol traqueobronquial.

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 inhibidores competitivos de los receptores LTD-4 y LTE-4 (montelukast y zafirlukast) y los inhibidores de la 5-lipooxigenasa (zileuton) (Fig. 19.3).

Aunque aún no se ha establecido su importancia en el tratamiento del asma bronquial, son fármacos que por el momento se utilizan 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 (tabla 19.1). Todos son fármacos para administración oral y no se recomiendan en el tratamiento agudo. En la actualidad resultan más caros que el resto de las alternativas.

El zafirlukast puede prevenir el asma inducida por aspirina o antígenos y el broncoespasmo por ejercicio. Su acción broncodilatadora es solo 1/3 de la del salbutamol y puede tener acción aditiva con éste. Aparecen algunas interacciones medicamentosas mediadas por las enzimas del citocromo P-450, lo que obliga a conocer con exactitud qué otros medicamentos recibe el paciente.

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. Además, impide el desarrollo del broncoespasmo producido por antígenos y por el ejercicio e inhibe o disminuye la fase tardía inflamatoria del asma. Es poco potente, tiene un $t_{1/2}$ corto y necesita

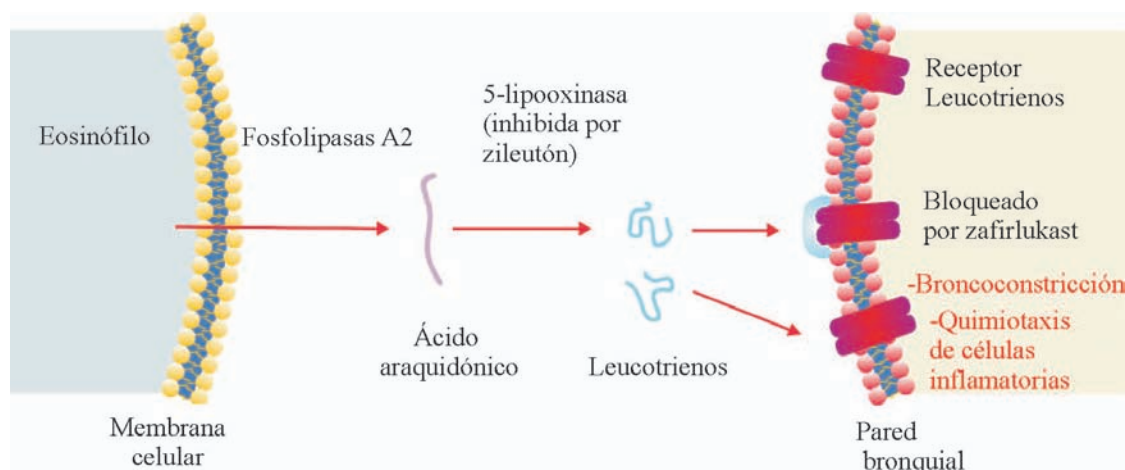


Fig. 19.3. Mecanismo de acción, en el tratamiento del asma bronquial, de los agentes modificadores de los leucotrienos.

altas dosis 3 o 4 veces al día. Puede ocasionar incremento de las transaminasas (TGO y TGP), en dependencia de la dosis.

Con el montelukast, en ensayos clínicos controlados, se ha observado que después de 3-12 semanas de tratamiento a 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 vía oral; 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 un 64 % y el $t_{1/2}$ está entre 2,7 y 5,5 h. Su excreción es fundamentalmente mediante las heces fecales. Pueden aparecer interacciones medicamentosas con inductores enzimáticos (fenobarbital, rifampicina). Las dosis recomendadas son de 10 mg/d en adultos y 5 mg/d en niños.

En cuanto a las reacciones adversas, se debe tener presente que no se dispone de mucha información en lo que a administraciones prolongadas se refiere, pues es un medicamento relativamente joven. Por períodos cortos de administración (semanas, meses), las RA 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.

Bibliografía

- Boushey, H.A., Katzung, B.G. (2007): Drugs used in asthma. En Basic & Clinical Pharmacology. Katzung, B.G. Ed. 10ma. Edición, McGraw Hill-Lange, pp.319-335.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, pp. 478-487.
- Cleveland, L., D.S. Aschenbrenner, S.J. Venable y J.A.P. Yansen (1999): Nursing Management in Drug Therapy. Lippincott, Philadelphia, 1114 pp.
- CNICM-PAHEF-MINSAP-Cuba (2000): El uso de corticoides inhalados en el asma infantil. En Medicamentos y terapéutica, XIX (1): 25-30.
- 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): 841-847.
- Ekberg-Jansson, A., S. Larsson y G. Läfdahic (2001): Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Two recent cochrane reviews report effective regimens. British Medical Journal. 322: pp. 1259-1261.
- Fundación Instituto Catalán de Farmacología; Universidad Autónoma de Barcelona (2000): Asma y EPOC. En Index Farmacologic 2000; pp.131-138, <http://www.icf.uab.es>.
- Fundación Instituto Catalán de Farmacología; Universidad Autónoma de Barcelona (2003): Riesgo de episodios graves de asma por salmeterol. butletí groc, 16 (3): 9-11.
- García Navalón, P. (2003): Fármacos antiastmáticos. En Farmacología en Enfermería (P. Pradillo García, comp.) Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, pp. 347-358.
- Harrison, T.W., J. Osborne y S.T. Newton (2004): Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. Lancet, 363: 271-275.

- Leone, F.T., J.E. Fish, S.J. Szeffler y S.L. West (2003): Systemic Review of the evidence regarding potentials complications of inhaled corticosteroid use in asthma. *Chest*, 124 (4): 2329-2340. En [Http://www.medscape.com/viewarticle/465945](http://www.medscape.com/viewarticle/465945), Revisado 30 de marzo del 2004.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): *Mosby's Pharmacology in Nursing*. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Mycek, M.J., R.A. Harvey y P.C. Champe (1997): *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology*. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, 2da. Ed., pp. 217-222.
- Nabera, K.X., E. Calvo, L. García, M.F. Hernández, E. Hernández, F. Jorge *et al.* (1998): Manejo del asma en atención primaria. *Atención Primaria*, 21 (8): 557-584.
- Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): *Pharmacology*. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 4ta. Ed., pp. 338-350.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). The British Thoracic Society (2004): *British Guideline on the Management of Asthma; Quick Reference Guide*. SIGN Executive Royal College of Physicians, Edinburgh y The British Thoracic Society, London. 20 pp., www.sign.ac.uk y www.brit-thoracic.org.uk.
- Servei Català de la Salut (1999): *Malatia pulmonar obstructiva crònica*. Boletín de información terapèutica, Servei Català de la Salut, 11 (7): 29-31.
- Servei Català de la Salut (1999): *Tractament de l'asma*. Montelukast. Butlletí d'informació terapèutica, Servei Català de la Salut, 11 (2): 7-10.
- Uden, B.J. y L.M. Lichstein (2001): *Fármacos utilizados para el tratamiento del Asma*. En Goodman & Gilman; *Las bases farmacológicas de la terapèutica* [traducido del inglés]; (J.G. Hardman, L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds.) McGraw-Hill Interamericana, México (2003), 10ma. Ed., pp. 743-65.
- Zapata, A., M. Cires, J.L. Quirós, B. Pedroso, M. Pozo, T. Espinosa *et al.* (1998a): Cumplimiento del tratamiento para el asma bronquial por los pacientes de un área de salud. *Rev cubana Med Gen Integr*, 14 (6): 522-526.
- Zapata, A. y G.M. Vergel (1998b): Aspectos farmacológicos de la terapèutica del paciente asmático. *Rev cubana Med Gen Integr*, 14 (6): 628-632.
- Zapata, A., G.M. Vergel, M.J. Tasé y N. Rivero (2007): El proceso de atención de enfermería y características farmacológicas de los medicamentos broncodilatadores, *Rev Cubana Med Gen Integr*, 23(2). http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol23_2_07/mgi12207.htm.



Capítulo 20

Antitusígenos, mucolíticos y expectorantes

Dra. Alicia Zapata Martínez

Antitusígenos

La tos es un mecanismo fisiológico de defensa del organismo, sirve para limpiar las vías respiratorias de materiales extraños o excesivas secreciones. Cuando la tos es productiva, nunca debe suprimirse, solo se tratará cuando es no productiva y persistente e impide el descanso del paciente.

La tos es un síntoma, por ello está presente en diversas entidades de múltiples causas, por ejemplo puede ser el único síntoma de asma bronquial, especialmente en niños. Está presente en una infección viral de vías respiratorias altas y en una neumonía bacteriana.

La tos es un mecanismo complejo, que involucra al sistema nervioso central y periférico, así como al músculo liso bronquial. En el caso del niño asmático, la administración de un broncodilatador solo, puede ser motivo de alivio y justo en estos pacientes están contraindicados los antitusígenos, ellos impedirían la expulsión de las secreciones producidas en la respuesta inflamatoria que ocasionan los mediadores químicos liberados en el asma bronquial y además, pueden ser causa de depresión respiratoria.

Clasificación de los medicamentos para el tratamiento de la tos, de acuerdo al sitio principal de acción:

Centrales: - Codeína (opiáceo).

- Noscapina y dextrometorfano (no opiáceos).
- Difenhidramina (antihistamínicos H-1).

Periféricos: medicamentos con acción anestésica local (AL) como la lidocaína y el benzonatato.

Los fármacos con acción AL como la lidocaína, actúan sobre receptores, en la mucosa bronquial, im-

pidiendo la conducción del impulso nervioso por lo tanto, el reflejo de la tos. Pueden provocar broncoaspiración por anestesiarse la glotis o broncoespasmo. Las arritmias cardíacas pueden ser peligrosas, y son poco recomendados.

Entre los antitusígenos de acción central más empleados en nuestro medio está la codeína.

La codeína es un derivado de la morfina, con menos potencia analgésica; ocasiona menor depresión del sistema nervioso central (SNC) y adicción o farmacodependencia que ésta. Debemos tener presente que, en esta indicación antitusígena, el fármaco se emplea por períodos cortos de tiempo, no más 5 días.

La codeína es el fármaco antitusígeno más eficaz que se dispone. Actúa como agonista de los receptores opioides y deprime el centro de la tos, situado en el tronco encefálico.

Reacciones adversas. Los efectos adversos más frecuentes son la somnolencia, la constipación, náuseas y vómitos. La depresión respiratoria es rara dentro de las dosis terapéuticas.

Vía de administración, formas farmacéuticas y dosis. Se absorbe bien por la vía oral. Tiene un inicio de acción muy rápido y un tiempo de vida media de eliminación de 3 h.

Las formas de presentación habituales son gotas o tabletas para la vía oral. Las tabletas tienen 30 mg y en las gotas encontramos que por cada ml (20 gotas), tiene 20 mg. Es decir, cada gota ofrece 1 mg de codeína. La dosis es de 10 a 30 mg cada 6 u 8 h, en adultos. En niños, 1mg/kg/d, repartido en 4 tomas.

Expectorantes

Hay discusión en cuanto a su utilidad, pues no existen evidencias clínicas relevantes. Para facilitar la expectoración no hay nada mejor que una buena hidratación alcanzada por vía oral.

Estos fármacos persiguen modificar las secreciones y facilitar su expulsión. Los expectorantes buscan incrementar la eliminación del moco y los mucolíticos disminuir su viscosidad.

Clasificación de los expectorantes:

- *De acción directa*: vapor de agua (el preferido), aceites esenciales y bálsamos (mentol) de dudosa utilidad.
- *De acción refleja*: compuestos de amonio (cloruro de amonio), citrato de sodio y potasio (no han demostrado utilidad y sí reacciones adversas).
- *De acción mixta*: derivados iodados; yoduro de potasio. No ha demostrado su utilidad clínica y puede producir reacciones de hipersensibilidad en un número no despreciable de pacientes. También hipotiroidismo, cuando se administra por períodos prolongados.

En nuestro medio se puede encontrar un jarabe al que se le llama *jarabe expectorante* y contiene: difenhidramina 12,5 mg, cloruro de amonio 137 mg, citrato de sodio 57 mg y mentol 0,5 mg. Si se analiza críticamente esta formulación, se puede ver que tiene, en su composición, fármacos de utilidad no probada (citrato de sodio, cloruro de amonio, mentol) y que además, pueden producir un número importante de reacciones adversas. No solo ello, contiene también difenhidramina, que tiene sus indicaciones como antialérgico y hasta como antitusígeno, pero que por su acción bloqueadora de receptores muscarínicos (anticolinérgico), puede reseca las secreciones y dificultar su expulsión. Luego, no es nada recomendable su empleo en situaciones clínicas en las que se persiga mejorar la expectoración.

Mucolíticos

Los mucolíticos tampoco han logrado demostrar con evidencias científicas su importancia clínica.

No se recomiendan en afecciones de vías respiratorias altas, pues solo pueden actuar en las secreciones bronquiales. Se dice que en estas secreciones, son capaces de destruir la estructura físico-química de las

mismas y disminuir la viscosidad y por lo tanto, facilitar la expulsión de las secreciones por la tos.

Se cree que actúen disminuyendo la tensión superficial.

Clasificación por su estructura química:

- Derivados azufrados: N-Acetil-cisteína.
- Derivados enzimáticos: tripsina, desoxirribonucleasa.
- Otros derivados sintéticos: bromohexina y ambroxol.

N-Acetil-cisteína

Es la única que aparece en el cuadro básico de medicamentos de Cuba. Se conoce desde 1960, es uno de los más empleados y actúa rompiendo los puentes disulfuros.

Es activo por todas las vías de administración, oral, inhalatoria (la más empleada en patología respiratoria) e intravenosa (i.v.) (para el tratamiento de la intoxicación por paracetamol).

En Cuba, se puede encontrar en ampollitas de 1 ml, que contiene una solución de N-Acetil-cisteína al 10 %. Estas ampollitas pueden ser empleadas en la preparación de aerosoles y soluciones para instilar en los bronquios y para la administración i.v. Después de abierta la ampollita, puede conservarse en refrigeración pero, por no más de 96 h; pasado ese tiempo debe ser desechada. En otros lugares se pueden encontrar preparados para la administración oral.

Reacciones adversas. Nauseas, vómitos, broncoespasmo en el 1 % de los pacientes que la reciben por vía inhalatoria. Debido a ello, se recomienda el uso de un broncodilatador previo a su administración. También más raramente puede ocurrir cefalea, tinnitus, fiebre y otras reacciones alérgicas.

Desoxirribonucleasa

Se obtiene por técnicas recombinantes y disminuye la viscosidad y adhesividad de las secreciones, por romper las cadenas de ADN de los neutrófilos.

Se usa en pacientes con fibrosis quística, parece ser especialmente útil cuando hay secreciones purulentas.

Reacciones adversas. Puede aparecer broncoespasmo, disfonía, laringitis, faringitis y reacciones de hipersensibilidad.

Vía de administración. Aerosol.

Bromohexina y ambroxol

Es muy controvertida su utilidad. Se dice que disminuyen la viscosidad del mucus e incrementan la actividad mucociliar. Se recomiendan en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Entre sus reacciones adversas se pueden ver, trastornos digestivos de variada intensidad y debe evitarse su uso en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, porque incrementan el riesgo de sangrado o recidivas.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Interrogar al paciente sobre antecedentes de alergia a medicamentos, padecimiento de otras enfermedades y hábito de fumar.
- Inspeccionar el grado de hidratación de piel y mucosas.

Intervención

- Asegurarse de que la vía de administración es la correcta para la formulación disponible.
- Preparar adecuadamente el medicamento, concentración de las presentaciones que vienen en gotas o en caso de la acetilcisteína, para aerosol o administración i.v.
- Tener disponible medicamentos que puedan ser necesarios para una urgencia, broncodilatadores por inhalación, cuando se emplea acetilcisteína por vía inhalatoria.

Educación paciente-familia

- Esclarecer que, aunque estos fármacos puedan encontrarse en múltiples preparados en venta libre en muchos países, nunca deben ser administrados sin consejo médico, ya que la relación beneficio/riesgo no siempre es la mejor.

- Explicar que en toda situación en que se valore el uso de un medicamento de este grupo, primero deben estar seguros que el aporte de líquidos es apropiado, que no hay expectorante mejor ni más inocuo que el agua.
- Orientar la necesidad de vigilar la frecuencia y ritmo respiratorio, así como el grado de conciencia del paciente, especialmente en niños y ancianos.

Evaluación

- Comprobar los efectos terapéuticos.
- Identificar los efectos no deseados y actuar de acuerdo a la situación, detener la administración del fármaco si fuera necesario y consultar al médico, siempre que se requiera su presencia.

Bibliografía

- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, pp. 487.
- Cleveland, L., D.S. Aschenbrenner, S.J. Venable y J.A.P. Yansen (1999): Nursing Management in Drug Therapy. Lippincott, Philadelphia, 1114 pp.
- Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds. (2001): Goodman & Gilman; Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés] McGraw-Hill Interamericana, México, 10 ma. Ed. (2003), 2 tomos.
- Huerta Cebrián, P. (2003): Fármacos antitusígenos, expectorantes y mucolíticos. En Farmacología en Enfermería (P. Pradillo García, comp.) Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, pp. 359-366.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): Mosby's Pharmacology in Nursing. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter, eds. (1999): Pharmacology. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 4ta. Ed., 830 pp.
- Pinnell, L.M. (1996): Nursing Pharmacology. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 551-555.
- Tripathi, K.D. (2003): Essentials of Medical Pharmacology. 5ta. Ed., Jaypee Brothers Medical Publishers, Nueva Delhi, pp.195-198.

PARTE VII

Fármacos que actúan en el tracto gastrointestinal

Capítulo 21

Fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la secreción de ácido clorhídrico y los trastornos de la motilidad del aparato digestivo

Dr. Luis E. Salazar Domínguez

La dispepsia es un término utilizado para describir una serie de síntomas o signos que se originan en el tracto gastrointestinal superior, de los cuales el dolor o sensación de molestia epigástrica, de ligera a moderada intensidad, es el síntoma predominante. También pueden estar presentes, en mayor o menor medida, las náuseas, vómitos, anorexia y una sensación de indigestión.

Estas manifestaciones clínicas pueden tener una relación variable con la ingestión de alimentos; el paciente puede referir que los síntomas se agravan cuando se ingiere cualquier tipo de alimento o alguno en específico, pero también pudiera ser que los síntomas se aliviaran o no se modificaran con la ingestión de estos.

Desde el punto de vista etiológico, existen numerosas causas de dispepsia, quizás sea el motivo más frecuente de consulta en los pacientes que padecen de úlcera péptica; sin embargo, se ha podido comprobar que solo el 20 % de los pacientes que la presentan, sufren de úlcera péptica, hecho que ha motivado a que se evalúe y clasifique esta molestia.

Entre otras causas frecuentes de dispepsia se destaca el reflujo gastroesofágico, aunque también cuentan los trastornos funcionales de la motilidad del estómago y del intestino, las reacciones adversas a algunos medicamentos (antimicrobianos, medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis) y los antiinflamatorios no esteroideos.

Por lo anteriormente mencionado, se puede tratar la clasificación de la dispepsia en: ulcerosa y no ulcerosa, siendo imprescindible abordar esta clasificación, ya que la terapéutica específica dependerá de su etiología.

Úlcera péptica. La úlcera péptica es una enfermedad de origen multifactorial que se caracteriza, desde el punto de vista anatomopatológico, por la pérdida de tejido localizada y en general solitaria, de la mucosa del estómago o del duodeno y que se extiende, como mínimo, hasta la *muscularis mucosae*.

Su prevalencia es elevada, afecta al 10% de la población en algún período de la vida. La úlcera gástrica era la forma más común de úlcera péptica en el siglo XX. Sin embargo, en la actualidad, su incidencia anual es muy inferior a la de la úlcera duodenal, oscilando entre 0,3 y 0,4 por 1000 habitantes. Raras veces se presenta antes de los 40 años de edad y su pico de incidencia se sitúa entre los 55 y los 65 años, siendo similar en ambos sexos.

Con relación a la úlcera duodenal, su pico de incidencia ocurre a los 45 años y aunque en el pasado, la úlcera duodenal era 2-3 veces más frecuente en los varones que en las mujeres, datos epidemiológicos más recientes indican que actualmente su incidencia es similar en ambos sexos. Esta tendencia refleja la reducción de su ocurrencia en varones jóvenes y su aumento en las mujeres, lo que podría estar relacionado con cambios en la exposición a los factores de riesgo. Esta patología provoca molestias importantes a quién la padece, pudiendo en muchas ocasiones suscitar, además de pérdidas económicas, complicaciones que pueden poner en peligro la vida o causar hasta la muerte del paciente.

Fisiopatología de la úlcera péptica: la úlcera péptica es el resultado de un desequilibrio entre los fac-

tores agresivos y los factores defensivos de la mucosa gastroduodenal.

Hasta hace unos 20 años aproximadamente, la fisiopatología de esta enfermedad se basaba en una concepción dinámica clásica, creyéndose que factores agresores de la mucosa, como la secreción ácida y la actividad péptica, jugaban un rol protagónico en la aparición de la úlcera y que otros factores agresores externos de la mucosa, como son el hábito de fumar y el alcohol, contribuían, de forma importante, al desarrollo de la enfermedad, al inclinar la balanza a favor de los factores agresores en contra de los factores protectores de la mucosa, entre los que se identificaban el bicarbonato pancreático, la secreción de moco, el flujo sanguíneo y las prostaglandinas (tabla 21.1).

Tabla 21.1. Concepciones fisiopatológicas de la úlcera péptica.

Concepción dinámica clásica	
Protección	Agresión
Bicarbonato	Hidrogeniones
Moco	Tabaco-alcohol
Flujo sanguíneo	Ácidos biliares
Factores de crecimiento	Isquemia-AINE
Prostaglandinas	Hipoxia
Renovación celular	<i>Helicobacter pylori</i>
Nuevos conceptos	
Defensa	Agresión
Prostaglandina (PgE ₂ =Prostaciclina)	<i>Helicobacter pylori</i>
Interleukina 1	Lloasa, proteasa, citotoxina (quemotaxina)
Sistema neural sensitivo	Interleukina 4
Endotelina	Tromboxano
(Fibras capsaicino sensibles)	Leucotrienos LT4
Péptido del gen de calcitonina	PgF ₂ α
Óxido nítrico	Radicales superóxidos

En la actualidad se ha demostrado que, en general, las úlceras pépticas se desarrollan cuando se produce una alteración de los mecanismos defensivos de la barrera mucosa, provocados principalmente por la infección por *H. pylori* o menos frecuentemente, por el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), circunstancias que aumentan la susceptibilidad de la mucosa a los efectos dañinos del ácido y constituyen, a su vez, las dos primeras causas de enfermedad ulcerosa en el mundo. Este descubrimiento de mediados de los años 80, ha dado lugar a la introducción de nuevos conceptos en la fisiopatología de la úlcera péptica, que se centra, en primer lugar, en el rol

de la infección por *H. pylori* como factor agresor de la mucosa, que actúa en detrimento de los factores defensivos. En esta nueva concepción le confiere a las prostaglandinas (PgE y prostaciclina) un papel esencial como elementos defensivos de la mucosa gástrica (tabla 21.1).

Resumiendo, la infección por *H. pylori* y los AINE son los factores que más comprometen la resistencia de la barrera mucosa frente a la actividad ácido péptica del jugo gástrico y son factores independientes en la patogenia de la enfermedad ulcerosa.

La relación causal entre la infección por *H. pylori* y la úlcera gástrica o duodenal, ha sido demostrada por la influencia favorable de la erradicación de esta infección en la evolución de la enfermedad ulcerosa (Fig. 21.1).

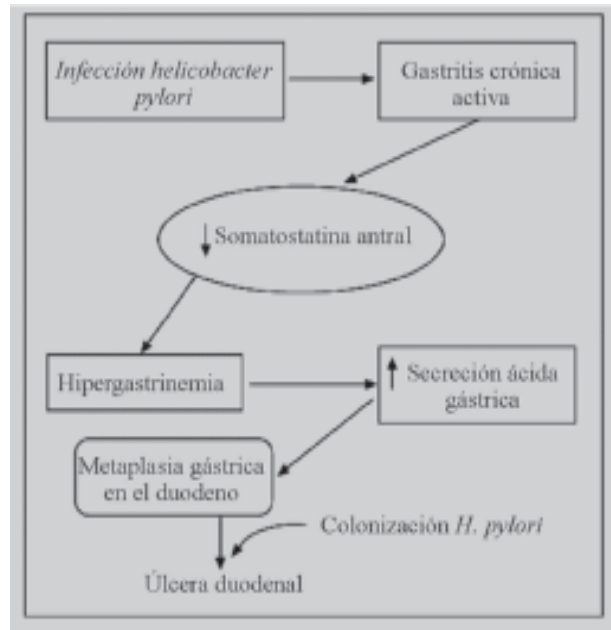


Fig. 21.1. Patogenia de la úlcera duodenal por *Helicobacter pylori*.

Los objetivos del tratamiento de la úlcera péptica son: el alivio de los síntomas, la erradicación del *H. pylori*, la cicatrización de la úlcera y la prevención de recidivas sintomáticas y de las complicaciones. En la actualidad, para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa, se dispone de numerosos grupos farmacológicos, muchos de los cuales han demostrado eficacia en el tratamiento de esta enfermedad al cumplir con algunos de los objetivos terapéuticos; sin embargo, la administración de esquemas que se basan en la combinación de diferentes fármacos es necesaria para lograr todos los objetivos del tratamiento de la úlcera péptica. Los medicamentos útiles en la terapéutica de esta enfermedad se pueden clasificar en 4 grupos, atendiendo a su acción farmacológica principal:

- Inhibidores de la secreción ácida gástrica (antise-cretores).
- Neutralizadores del ácido clorhídrico secretado (an-tiácidos).
- Protectores de la mucosa gastroduodenal (citopro-ectores).
- Medicamentos para la erradicación de la infección por *H. pylori*.

Inhibidores de la secreción ácida gástrica (antise-cretores)

La identificación de los receptores para los distintos secretagogos y los mecanismos involucrados en la secreción ácida, por la célula parietal, han conducido al desarrollo de los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina y de los inhibidores de la enzima $H^+K^+ATPasa$, que son potentes inhibidores de la secreción ácida gástrica de utilidad clínica (Fig. 21.2).

Antagonistas de los receptores H_2 de la histamina

Indicaciones

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica.
- Esofagitis por reflujo.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Prevención y tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal asociada a AINE.
- Reducción de la acidez gástrica (profilaxis de la aspiración ácida) en determinadas situaciones (trabajo de parto, procedimientos quirúrgicos).

Son sustancias obtenidas a través de modificaciones de la molécula de la histamina. Los más evaluados y empleados en la terapéutica de la úlcera péptica son: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.

Estos medicamentos se unen de forma selectiva y reversible a los receptores H_2 de la histamina de la célula parietal, mediante un antagonismo farmacológico de tipo competitivo.

Acciones farmacológicas relevantes y aplicaciones clínicas. *Inhibición de la secreción de ácido clorhídrico:* inhiben la secreción ácida desencadenada por la histamina. El grado de esta inhibición es dependiente de la concentración plasmática del fármaco. Como se ha mencionado, inhiben parcialmente la secreción ácida desencadenada por la gastrina y en menor medida, por los agonistas muscarínicos. Impiden la secreción ácida estimulada por los alimentos y la dis-

tensión fúndica. También bloquean la secreción basal y nocturna de ácido, efecto que contribuye, en mayor grado, a su eficacia clínica.

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la úlcera péptica. Los antagonistas de los receptores H_2 son superiores al placebo en la cicatrización de ésta, consiguiendo la curación del 80-90 % de las úlceras duodenales, a las 6 semanas de tratamiento y del 75-85 % de las úlceras gástricas, a las 8 semanas. La ranitidina (150 mg 2 veces al día) es eficaz en la prevención de las úlceras duodenales asociadas al tratamiento con AINE, pero no ofrece protección frente a las úlceras gástricas. El tratamiento de mantenimiento con antagonistas de los receptores H_2 , a una dosis correspondiente a la mitad de la utilizada en el tratamiento de cicatrización, reduce significativamente las recidivas ulcerosas en comparación con el placebo. Los distintos antagonistas de los receptores H_2 ofrecen una protección similar y reducen el porcentaje de recidivas al año en un 25 %. Sin embargo, el porcentaje de recidivas ulcerosas, tras la supresión del tratamiento de mantenimiento, es similar a la observada en pacientes tratados con placebo, lo que indica que este tratamiento no modifica la historia natural de la enfermedad ulcerosa.

Mecanismo de acción. Inhiben la actividad de la adenilciclase al bloquear los receptores H_2 y, por consiguiente, la producción intracelular de AMP cíclico; de esta forma se inhibe la acción secretora de ácido de la histamina. Debido a la participación de esta última en el efecto estimulador de la secreción ácida por gastrina y por acetilcolina, los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina inhiben también, parcialmente, la secreción ácida estimulada por estos secretagogos (Fig. 21.2).

Características farmacocinéticas. Los antagonistas de los receptores H_2 son bien absorbidos tras su administración oral y sus niveles plasmáticos máximos se detectan al cabo de 1 a 3,5 h de su ingestión. La famotidina difiere de los restantes en que tiene una vida media más larga y presenta un efecto antise-cretor más prolongado. Se distribuyen ampliamente en todos los tejidos, cruzan la barrera hematoencefálica (en un bajo porcentaje), atraviesan la placenta y son secretados por la leche. La cimetidina, la ranitidina y la famotidina son metabolizadas por el hígado tras su administración oral. La nizatidina se caracteriza por su elevada biodisponibilidad (superior al 90 %), debida a su menor metabolización hepática; por consiguiente, presenta una menor variabilidad en sus niveles plasmáticos tras su

administración oral. Todos son excretados fundamentalmente por la orina.

Reacciones adversas. Aunque se han descrito numerosas reacciones adversas a estos fármacos, fundamentalmente a la cimetidina, la incidencia de estos efectos es baja y por lo general, de poca gravedad. Ello puede atribuirse, en cierta medida, a la función limitada de los receptores H_2 en otros órganos que no sea el estómago y a la pobre penetración de estos medicamentos en la barrera hematoencefálica normal.

La incidencia de efectos adversos con cimetidina es de un 3 % y suelen ser menos frecuentes (1 %) y graves con la administración de dosis terapéuticas de otros antagonistas H_2 .

Las reacciones más frecuentes son los trastornos gastrointestinales, como mareos y náuseas. También se puede observar cefalea, erupciones cutáneas y prurito. La aparición de trastornos del sistema nervioso central (SNC), como somnolencia y confusión, es más elevada en ancianos y en pacientes con deterioro de la función renal. Ocasionalmente, puede observarse pérdida de la libido, impotencia y ginecomastia en quienes reciben tratamiento prolongado con dosis altas de cimetidina. Raramente se han reportado trastornos hematológicos, por depresión reversible de la médula ósea (lo que provoca afectación de las series eritrocíticas, leucocitarias y megacariocíticas), así como hepatitis o anafilaxia. La administración endovenosa, rápida, de antagonistas H_2 puede provocar bradicardia severa y liberación de histamina, por lo que deben ser administrados con suma precaución y lentamente, por esta vía.

Interacciones. La cimetidina (no otros antagonistas H_2) inhibe la actividad del citocromo p_{450} , de modo que retarda el metabolismo de muchos fármacos que son sustratos de las enzimas oxidasas de este sistema microsomal. Ello prolonga el tiempo de vida media de algunos medicamentos como: difenilhidantoína, fenobarbital, teofilina, ciclosporina, benzodiacepinas, carbamacepina, propranolol, antagonistas de los canales del calcio, quinidina, sulfonilureas, warfarina y antidepresivos tricíclicos. Estas interacciones pueden requerir, en muchas ocasiones, reducción de la dosificación o del régimen de administración de esos medicamentos. La cimetidina también inhibe la hidroxilación que sufre el estradiol a nivel del citocromo p_{450} en los varones, lo que explica la ginecomastia, que puede aparecer asociada al tratamiento prolongado con este fármaco.

Como todos los medicamentos inhibidores de la secreción de ácido clorhídrico, puede alterar la biodisponibilidad y la tasa de absorción de ciertos fármacos como el ketoconazol.

Vías de administración, formas de presentación y dosis. La cimetidina y la ranitidina son los antagonistas H_2 que tenemos en nuestro cuadro básico de medicamentos y pueden administrarse por vía oral y parenteral, existiendo los siguientes preparados: cimetidina tabletas de 200 mg y ampollitas 300 mg x 2 mL. El esquema más común para el tratamiento de la úlcera, es la administración de 400 mg cada 12 h durante 4 a 6 semanas, en caso de úlcera duodenal y de 6 a 8 semanas en la úlcera gástrica, asociado con fármacos erradicadores del *H. pylori*.

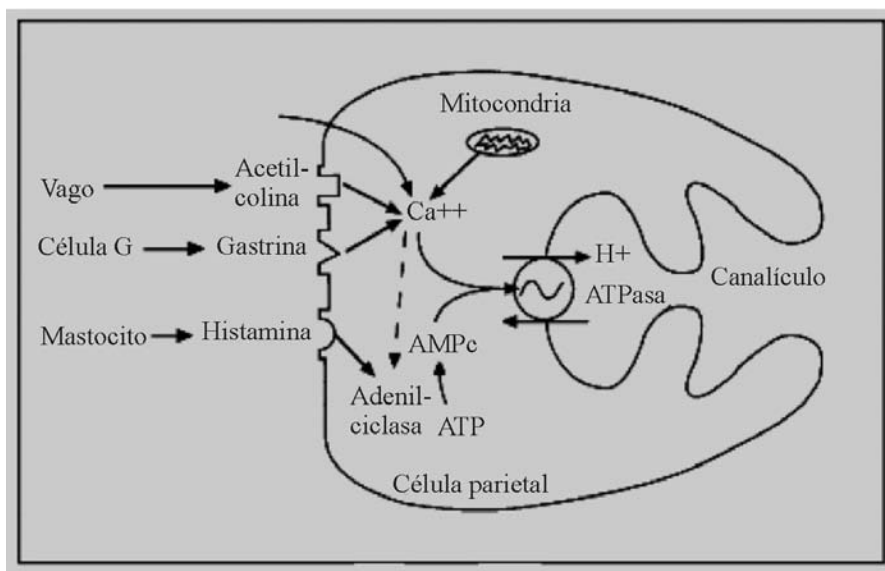


Fig. 21.2. Regulación gástrica de la secreción de ácido clorhídrico (HCl).

La cimetidina también se puede administrar por vía i.m. e i.v. En el caso de la vía i.v., se puede administrar lentamente (no menos de 5 min) o en infusión continua.

Los disolventes pueden ser solución salina isotónica, dextrosa al 5 %, solución de Ringer lactato o de bicarbonato de sodio. La dosis diaria, en caso de la vía parenteral, está entre 300 y 2400 mg/d. La terapia parenteral debe ser sustituida por la terapia oral, cuando esta sea posible.

La ranitidina se presenta en tabletas de 150 mg y ampollitas de 25 mg/mL, la dosis oral es de 150 mg cada 12 h durante 4 a 6 semanas, en caso de úlcera duodenal y de 6 a 8 semanas en la úlcera gástrica. Al igual que la cimetidina, se puede administrar por vía i.v. e i.m. En el caso de la vía i.v., se puede administrar en forma de bolo, lentamente (no menos de 5 min) o en infusión continua, a razón de 25 mg/h. La dosis para la administración i.v. en bolo o i.m. es de 50 mg cada 6 u 8 h.

La solución inyectable es compatible con las siguientes soluciones para dilución: solución salina al 0,9 %, solución glucosada al 5 %, solución mixta, bicarbonato de sodio al 4%. La solución inyectable posee incompatibilidad física con aciclovir, aminofilina, anfotericina B, ampicilina con sulbactán, cefoperazina, furosemida, ganciclovir, metilprednisolona y piperacilina.

Inhibidores de la bomba de protones

Indicaciones

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica.
- Esofagitis por reflujo.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Prevención y tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal asociada a AINE.
- Tratamiento de la dispepsia no ulcerosa relacionada con el ácido clorhídrico.

La $H^+K^+ATPasa$ (bomba de protones) es la enzima responsable del paso final de la secreción ácida por la célula parietal. La inhibición de la bomba de protones produce una potente inhibición de la secreción ácida, independientemente del estímulo. El omeprazol fue el primer inhibidor de la bomba de protones, clínicamente disponible, surgiendo después otros fármacos como el lansoprazol y el pantoprazol.

Mecanismo de acción. Estos fármacos son bencimidazoles sustituidos, bases débiles que se concentran en la célula parietal y que son activados por el medio ácido del canalículo secretor, dando lugar a un

metabolito activo. Este metabolito activo es un inhibidor irreversible de la $H^+K^+ATPasa$.

Acciones farmacológicas relevantes y aplicaciones clínicas. *Inhibición de la secreción de ácido clorhídrico:* producen una potente y prolongada inhibición de la secreción ácida, ante cualquier estímulo. Debido a la inhibición enzimática irreversible, su efecto antisecretor persiste hasta que se sintetiza nueva enzima, proceso que requiere, al menos, 24 h. Estos fármacos han demostrado su eficacia en estudios clínicos realizados con un número grande de pacientes y se ha constatado mayor eficiencia que con los antagonistas H_2 . El omeprazol, administrado en una sola dosis de 40 mg/d, consigue la cicatrización de la mayoría de las úlceras refractarias al tratamiento con antagonistas H_2 . Asimismo, la dosis de 40 mg/d es superior a la ranitidina (150 mg/12 h) en la cicatrización de la úlcera gástrica asociada a AINE, cuando se mantiene el tratamiento antiinflamatorio.

Reacciones adversas e interacciones. En general, estos fármacos son bien tolerados. Estudios realizados en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, que recibieron tratamiento con omeprazol a dosis elevadas (60 a 360 mg diarios) hasta durante 6 años, no arrojaron efectos adversos graves. Entre el 1,5 y el 3 % de los pacientes tratados con estos medicamentos, experimentan efectos gastrointestinales como náuseas, diarreas y cólicos. Se han descrito con menor frecuencia efectos sobre el SNC como cefalea, mareos y somnolencia. Ocasionalmente, se han observado erupciones cutáneas y elevación de las transaminasas hepáticas.

Estos fármacos interactúan también con el sistema del citocromo p_{450} , inhibiendo el metabolismo hepático de algunas sustancias como la difenilhidantoína y el diazepam, aunque la relevancia clínica de este hecho es mucho menos significativa que en el caso de la cimetidina.

Vías de administración, formas de presentación y dosis. En nuestro cuadro básico de medicamentos solo contamos con el omeprazol para la administración oral y parenteral, existiendo las siguientes formas de presentación: omeprazol cápsulas de 20 mg y bulbos de 40 mg.

La dosis por vía oral es de 20 mg diarios, en caso de esofagitis por reflujo y úlcera duodenal, durante 4 semanas y durante 8 semanas, en caso de úlcera gástrica. Se pueden administrar 40 mg diarios en casos de úlceras refractarias al tratamiento y dosis aún mayores pueden ser administradas en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.

El omeprazol también puede administrarse por vía i.v. en forma de bolo, lentamente (no menos de 5 min) o en infusión continua. La dosis diaria por esta vía puede llegar hasta 60 mg diarios, aunque en casos excepcionales pueden administrarse dosis superiores, teniendo como precaución repartir la misma en 2 administraciones diarias. En pacientes con función hepática alterada, 10-20 mg diarios son suficientes, debido al aumento de la biodisponibilidad y de la vida media plasmática del omeprazol.

Antagonistas muscarínicos

A este grupo de fármacos podemos clasificarlo, de acuerdo al grado de selectividad en sus acciones sobre los receptores muscarínicos colinérgicos, de la siguiente forma:

- Antagonistas no selectivos muscarínicos: atropina, homatropina y metilbromuro de homatropina.
- Antagonistas selectivos de receptores muscarínicos M_1 : pirenzepina y telenzepina.

Los *antagonistas no selectivos*, como la atropina y fármacos similares, si bien es cierto que dentro de sus acciones farmacológicas son capaces de inhibir la secreción de ácido clorhídrico gástrica, para lograr esta acción se requiere de dosis elevadas, con las que generalmente aparecen reacciones adversas de tipo colateral, que los hace poco seguros para el tratamiento de las úlceras pépticas y además, mucho menos eficaces que otros fármacos de los que disponemos en la actualidad, como los inhibidores de la bomba de protones y los mismos antagonistas H_2 .

Mecanismo de acción. Estos compuestos son antagonistas competitivos de las acciones de la acetilcolina y otros agonistas colinérgicos, a nivel de los receptores muscarínicos localizados en las células parietales de la mucosa gástrica, lo que provoca una inhibición de la secreción de ácido clorhídrico por estas células (Fig. 21.2). Además, al antagonizar receptores M_1 localizados en los ganglios autónomos, inhibe las vías accesorias de la transmisión ganglionar, lo que parece también asociarse a un efecto inhibitorio de la secreción ácida, aunque esto no se ha podido esclarecer del todo, ya que no ha sido posible identificar los subtipos de receptores muscarínicos que se encuentran en las células productoras de histamina.

La acción farmacológica relevante es la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico que, como se ha mencionado, necesita dosis elevadas que se asocian a efectos adversos importantes, esto ha limitado extraor-

dinariamente su empleo en el tratamiento de la dispepsia, tanto ulcerosa como no ulcerosa.

Reacciones adversas. Los efectos adversos que pueden aparecer con la administración de estos fármacos son de tipo colateral, pues dependen de la dosis administrada. Las dosis que se requieren para inhibir la secreción ácida gástrica provocan, con frecuencia, constipación, disminución de la sudoración, sequedad de la boca, taquicardia, visión borrosa y midriasis. Con menor frecuencia pueden aparecer reacciones alérgicas, aumento de la presión intraocular, hipotensión ortostática, dificultad para la micción, somnolencia, cefalea, pérdida de la memoria, confusión, debilidad, vómitos y fiebre.

Es importante destacar que en el caso de la atropina y la homatropina, se pueden presentar trastornos del SNC que pueden llegar hasta un cuadro de psicosis, caracterizados por delirios y alucinaciones. Este cuadro tiene mayor riesgo de aparición en ancianos y niños.

Vías de administración y formas de presentación. Atropina: tabletas de 0,5 mg para la administración oral y ampolletas de 0,5 mg para la administración parenteral (intramuscular o endovenosa).

Metilbromuro de homatropina: jarabe 0,3 mg/5 mL para la administración por vía oral.

Los *antagonistas selectivos muscarínicos* M_1 (pirenzepina y telenzepina), son menos eficaces que los antagonistas H_2 en inhibir la secreción de ácido clorhídrico. Tienen como ventaja, sobre los antagonistas muscarínicos no selectivos, una menor probabilidad de producir efectos colaterales por el bloqueo de receptores M_2 y M_3 , lo que los hace ser más seguros que la atropina y los otros antagonistas no selectivos.

Sin embargo, no son empleados como fármacos de primera línea para el tratamiento de este problema de salud, siendo los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas H_2 , los fármacos de elección.

Neutralizadores del ácido clorhídrico secretado (antiácidos)

En esta familia farmacológica se incluye un grupo de compuestos inorgánicos cuya característica común, base de su acción terapéutica, es neutralizar el ácido clorhídrico tras reaccionar con él en la luz gástrica. Con la comercialización de los modernos antiseoretos, los antiácidos han sido relegados a un lugar secundario en el tratamiento de las dispepsias, tanto ulcerosas como no ulcerosas.

Desde un punto de vista químico se diferencian 2 grupos de antiácidos: los óxidos e hidróxidos de metales ditrivalentes (aluminio y magnesio en especial) y las sales de ciertos cationes comunes. Sin embargo, su clasificación más habitual se apoya en criterios farmacocinéticos y clínicos (el grado de absorción gastrointestinal y las posibles alteraciones sistémicas derivadas de este hecho), lo que los permite clasificar en:

- Absorbibles: bicarbonato de sodio.
- Escasamente absorbibles: hidróxido o trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio y carbonato de calcio.

Acciones farmacológicas relevantes. *Neutralización del ácido clorhídrico secretado:* los antiácidos reaccionan con el ácido clorhídrico para formar cloruros, agua y dióxido de carbono y neutralizan este ácido mediante diferentes reacciones químicas que dependen del antiácido en cuestión.

Su utilidad depende de sus tasas de disolución y reactividad, de los efectos fisiológicos del catión, de la solubilidad en el agua y de la presencia o ausencia de alimentos en el estómago, por lo que existirán diferencias importantes entre los diversos preparados en cuanto a su capacidad neutralizadora de ácido y el tiempo que demoran en llevar a cabo tal acción.

El pH alcanzado depende de la forma y la dosificación del antiácido y de si el estómago se encuentra vacío o lleno. Los compuestos se eliminan del estómago vacío en cerca de 30 min. En general, para un tratamiento adecuado se requiere antiácido suficiente para conservar un pH gástrico de 4 o más.

Esta elevación del pH, provoca un incremento de la secreción antral de gastrina, lo que origina una secreción compensadora de ácido y pepsina, afectando la actividad de esta última en el jugo gástrico, aunque en un pH por encima de 5, la pepsina es inactivada irreversiblemente; no obstante, por el mecanismo de adsorción, el hidróxido de aluminio puede reducir dicha actividad de pepsina en un pH superior a 3.

Las sales de magnesio incrementan la motilidad intestinal, mientras que las de aluminio la disminuyen; por tanto, muchos preparados comerciales contienen mezclas de compuestos de aluminio y magnesio, con el fin de que no se produzcan cambios importantes de la función intestinal. El carbonato de calcio tiene la propiedad de promover la secreción y formar compuestos insolubles, por lo que sus efectos sobre la motilidad intestinal son impredecibles.

A continuación, se exponen brevemente las características farmacológicas de los principales fármacos antiácidos.

Bicarbonato sódico

Antiácido absorbible de empleo no recomendable en clínica. Es la sal de un ácido débil (ácido carbónico) y una base fuerte (hidróxido de sodio). Tiene un intenso y rápido poder neutralizante, aunque debe administrarse a dosis elevadas y repetidas. Puede producir hipernatremia y la pérdida del CO_2 es la responsable de alcalosis sistémicas, incluso en tratamientos no muy prolongados. Alcaliniza la orina y predispone a la litiasis renal, al favorecer la precipitación de fosfato de calcio. A dosis convencionales, eleva con gran rapidez el pH intragástrico a valores de 7-8, lo que explica lo inmediato del alivio sintomático tras su ingesta; sin embargo, su efecto es de corta duración y se asocia a molestias difusas por la existencia de gases en el tubo digestivo y una posible sobrecarga sistémica de sodio, por lo que ha sido sustituido por otros agentes con menos efectos adversos.

Carbonato de calcio

Antiácido muy potente y de acción rápida, pero la posibilidad de producir alcalosis y el incremento posterior en la secreción de ácido clorhídrico (efecto rebote), cuestionan su uso prolongado, sobre todo en pacientes con función renal alterada. El efecto rebote se debe a los iones calcio, los cuales, una vez absorbidos, tienen la capacidad de estimular la célula parietal, facilitar la liberación de gastrina y potenciar la acción secretagoga de distintos estímulos fisiológicos. Reacciona con los iones fosfato, carbonato y bicarbonato, que se encuentran en el intestino, formando sales insolubles, muy poco absorbibles, aunque se ha demostrado que puede absorberse hasta el 15 % del calcio que contienen.

Hidróxido de aluminio

Es el único antiácido trivalente y seguramente, el más empleado. Insoluble en agua y anfótero, reacciona con ácido de forma lenta.

Junto a su efecto neutralizador de la acidez gástrica, los antiácidos que contienen sales de aluminio poseen cierto efecto citoprotector. Aunque el mecanismo responsable de esta actuación no es bien conocido, se cree que pueden actuar mediante una estimulación de sín-

tesis de proteínas o algún efecto directo sobre la resistencia de la capa moco-bicarbonato. Su administración causa estreñimiento, pues relaja la musculatura del tracto gastrointestinal y tiene una acción astringente sobre las proteínas del bolo alimenticio. En intestino delgado, los iones aluminio reaccionan y forman fosfatos insolubles que condicionan una menor absorción de fósforo y por ello se emplea para reducir los niveles plasmáticos de este ion metálico, en pacientes con insuficiencia renal aguda. En cuadros de insuficiencia renal crónica, sus acciones sobre los fosfatos justifican su empleo en la prevención del hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, un exceso de estos antiácidos en individuos con insuficiencia renal crónica, sobre todo si lo simultanean con una dieta baja en fósforo, conduce a una osteomalacia, desencadenada por una hipofosfatemia no detectada y la desmineralización esquelética compensadora. El consumo de antiácidos que contienen aluminio también se ha relacionado con el denominado síndrome de depleción de fósforo. Este cuadro es de rápida aparición, pudiendo ocurrir en los primeros 4-7 días, después de instaurar el tratamiento y está caracterizado por la posible aparición de hipofosfatemia, hipofosfaturia, hipercalcemia, dolor óseo, debilidad muscular, parestesias, convulsiones, anorexia y malestar general. Aunque tradicionalmente se define a los compuestos de aluminio dentro del grupo de los antiácidos no absorbibles, se ha demostrado cierto nivel, aunque escaso, de absorción intestinal. Su consumo duplica los niveles plasmáticos de aluminio y multiplica por cinco su concentración urinaria, esta sólo se prolonga entre 1 y 3 semanas tras cesar el tratamiento.

La ingesta simultánea de ácido cítrico aumenta 50 veces la absorción del aluminio ingerido con antiácidos y potencia el aumento de sus niveles plasmáticos. La toxicidad del aluminio ha sido relacionada con casos de encefalopatía, sobre todo en pacientes sometidos a diálisis renal. Sin embargo, la probabilidad de que el metal ingerido con los antiácidos pueda determinar la aparición de estas alteraciones, parece remota y ha de ser considerada una posibilidad que reitera la necesidad de un uso cuidadoso de estos compuestos en pacientes con insuficiencia renal.

Compuestos de magnesio

El *hidróxido de magnesio* es el más rápido de los compuestos no absorbibles. Su potencia antiácida es moderada.

El *trisilicato de magnesio* es la sal magnésica del ácido mesotrisilico. Comparado con el hidróxido de aluminio, su capacidad neutralizante es sólo una tercera parte de éste y su velocidad de reacción, mucho más lenta. El *óxido de magnesio* se convierte en hidróxido dentro del estómago. De forma similar a lo que ocurría con el calcio, los iones magnesio reaccionan con los iones carbonato y fosfato que se encuentran en el intestino delgado, formando sales insolubles muy poco absorbidas. Aun así, casi el 15 % del magnesio ingerido como antiácido se absorbe y, puesto que es excretado por el riñón, su acumulación es causa de serios trastornos en pacientes con insuficiencia renal. Muestra una acción laxante y llega a producir diarreas en más del 75 % de los pacientes tratados con las dosis más altas, consecuencia del efecto osmótico y del incremento de la motilidad intestinal de las sales de magnesio y una posible acción liberadora de colestistoquinina.

Reacciones adversas e interacciones. Aunque ya se han tocado, en cada caso particular, algunas reacciones adversas e interacciones de los antiácidos, a continuación serán tratadas, de manera general, las reacciones e interacciones más relevantes de este grupo farmacológico.

La incidencia de los efectos adversos causados por antiácidos es reducida, aunque de mayor frecuencia que los causados por antagonistas H_2 , pero su escasa importancia explica su libre dispensación en muchos países. Los trastornos de la motilidad gastrointestinal son los más habituales, destacándose la acción astringente cuando el componente mayoritario es aluminio y el efecto laxante cuando predominan los compuestos de magnesio, por lo que la mayoría de los preparados comerciales intentan prevenir estas acciones combinando ambos. Si aun así persiste la manifestación de cualquiera de estos trastornos, se pueden obviar, intercalando en la medicación dosis individuales del componente con el efecto contrario.

El hoy infrecuente síndrome de leche y alcalinos (hipercalcemia, alcalosis y elevación de creatinina sérica) puede aparecer tras la ingesta crónica de preparados que contienen calcio o bicarbonato. La sobrecarga sódica que acompaña la ingesta prolongada de algunos antiácidos, ha sido comentada. La depleción de fósforo, debido a la capacidad adsorbente del hidróxido de aluminio sobre los fosfatos, es rara y puede soslayarse añadiendo a la dieta suplementos de fosfatos. Es necesario también recordar que, al igual que cualquiera de los antisecretores, los antiácidos, al ocasionar cambios en el pH intragástrico, determinan

modificaciones en la absorción y en la biodisponibilidad de un gran número de sustancias; aunque es escasa la trascendencia clínica real de estas modificaciones, se debe evitar administrar antiácidos con aquellos fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico (teofilina, digoxina) o, si esto no es posible, hay que someter a estos pacientes a una vigilancia más estrecha.

Su acción requiere la existencia permanente del compuesto en el estómago, de ahí que el efecto de una sola dosis sea pasajero y dependiente de la velocidad del vaciado gástrico. Tomada en ayunas, el efecto dura 15 min, pero administrada 1 h después de las comidas llega a durar de 3-4 h. Es menos eficaz administrar cantidades grandes, pero poco frecuentes, que cantidades pequeñas a intervalos menores. Para evitar los efectos generales se recomienda la utilización exclusiva de los antiácidos no sistémicos, como los de magnesio y aluminio. Sólo esporádicamente o en situaciones muy breves pueden utilizarse los sistémicos. La mayor potencia y mejor aplicabilidad de las suspensiones condiciona su preferencia por el médico.

Vías de administración, formas de presentación y posología. El cuadro básico de Cuba cuenta con los siguientes preparados con actividad antiácida, para la administración por vía oral en todos los casos:

- Bicarbonato de sodio. Polvo (sobre x 150 g).
- Bicarbonato de sodio 32 g + ácido cítrico 9 g + ácido tartárico 9 g (citrogal).
- Hidróxido de aluminio + trisilicato de magnesio (alusil). Tableta y suspensión oral.
- Hidróxido de aluminio + trisilicato de magnesio + metilpolisiloxano (silogel). Tableta y suspensión oral.

Fármacos protectores de la mucosa gastroduodenal

Los fármacos citoprotectores son útiles en el tratamiento de las enfermedades de la mucosa gastroduodenal, relacionadas con el ácido clorhídrico; sin embargo, se muestran inferiores a los modernos inhibidores de la secreción ácida, tanto en términos de eficacia (porcentaje de cicatrificaciones y rapidez con que se consigue), como en el control de la sintomatología dolorosa que acompaña a estos procesos, por lo que han sido relegados al tratamiento de casos aislados, en los que la utilización de antiseoretos no está aconsejada. Su uso continúa teniendo vigencia en la profilaxis de las lesiones de la mucosa gastroduodenal producidas por AINE, sobre todo las prostaglandinas.

Los medicamentos citoprotectores que se analizarán en el presente capítulo son las sales de bismuto coloidal, el sucralfato y los análogos de las prostaglandinas.

Sales de bismuto coloidal

Indicaciones

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica.

Las sales de bismuto (subsalicilato de bismuto, subcarbonato, subnitrato, subcitratato, etc.) son compuestos que carecen de capacidad importante para neutralizar el ácido gástrico, se le atribuyen sus efectos beneficiosos a la citoprotección, los que pueden ser secundarios al efecto antibacteriano que presentan estos compuestos contra el *H. pylori*.

Mecanismo de acción. Es soluble en agua, pero sus moléculas forman una disolución coloidal. Si existe un medio ácido, se une a los aminoácidos y glucoproteínas del nicho ulceroso, por los que tiene gran afinidad. Forma un coágulo blanquecino insoluble que se une tenazmente a la superficie ulcerada, la que no puede ser eliminada al mezclarse con el contenido gástrico o por la peristalsis y evita la actuación de los distintos agentes agresivos sobre la mucosa dañada.

Acciones farmacológicas relevantes. *Protección de la mucosa gastroduodenal (citoprotección):* los efectos beneficiosos citoprotectores, que se le atribuyen a este medicamento, están asociados a su capacidad de unirse a los aminoácidos y glucoproteínas del fondo del cráter ulceroso.

Es capaz de incrementar la producción de moco, prostaglandinas y bicarbonato e inhibir la actividad de pepsina, lo que contribuye a su acción citoprotectora. Estos efectos parecen ser secundarios a la acción antibacteriana, frente al *H. pylori*, que tiene este fármaco, cuyo mecanismo es desconocido hasta el momento.

Reacciones adversas e interacciones. Con la dosificación recomendada, son escasos los efectos secundarios, los más frecuentes son los cambios en la coloración de las heces y el oscurecimiento de la lengua. Sin embargo, el miedo a los fenómenos tóxicos y las consideraciones sobre su mayor o menor eficacia, ha motivado cierta aprensión por el médico a tratar la úlcera con estos fármacos. La encefalopatía tóxica por bismuto, descrita cuando se ingieren otros compuestos del metal en dosis elevadas (hasta 20 g de bismuto por día), es una posibilidad muy remota si se usa adecua-

damente el mismo. No obstante, conviene emplear este fármaco con precaución y no usarlo de manera prolongada (más de 8 semanas) en pacientes con insuficiencia renal o durante el embarazo.

Vía de administración y forma de presentación.

La vía de administración de preferencia para las sales de bismuto será la vía oral, presentándose de la siguiente manera:

Subcitrato de bismuto. Tabletas de 120 mg para la administración oral.

Sucralfato

Indicaciones

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica.
- Gastritis crónica.
- Profilaxis de la úlcera de stress.

El sucralfato es una compleja sal de sacarosa, sulfato e hidróxido de aluminio, que tiene como acción farmacológica principal la citoprotectora, siendo de utilidad en el tratamiento de la úlcera péptica y la gastritis crónica. Es un medicamento muy polar y poco soluble, por lo que solo se absorbe de un 3 a un 5 % de la dosis administrada. El resto, permanece en la luz intestinal donde ejercerá su efecto citoprotector y se excretará posteriormente por las heces fecales.

Mecanismo de acción. Después de su ingestión oral y en contacto con un pH gástrico bajo, se polimeriza y origina una pasta pegajosa, cargada negativamente, que se adhiere de modo selectivo a las proteínas o restos proteicos del cráter ulceroso, cargadas positivamente, formando una barrera protectora que impide la actuación del ácido y la pepsina sobre la zona lesionada. Se une también a la mucosa sana, pero su afinidad por ella es 6 veces menor que aquella por las zonas lesionadas. Aunque a un pH=2 es capaz de precipitar y formar polímeros, este efecto solo se logra totalmente en un pH=1,5.

Acciones farmacológicas relevantes. *Protección de la mucosa gastroduodenal (citoprotección):* la acción protectora de la mucosa gástrica se logra, fundamentalmente, por la barrera protectora que el fármaco es capaz de formar al polimerizarse y adherirse, de modo selectivo, mediante enlaces iónicos con las proteínas y restos del cráter ulceroso, evitando el efecto nocivo del ácido gástrico sobre el mismo; sin embargo, el sucralfato también es capaz de impedir la hidrólisis péptica de las proteínas de la zona lesionada, por tener capacidad de adsorber la pepsina y compite con esta

enzima por su sustrato, inhibiendo, por lo tanto, su actividad. Tiene también cierta actividad neutralizadora de ácido, por el hidróxido de aluminio que contiene.

Reacciones adversas e interacciones. Es muy bien tolerado, menos del 4 % de los pacientes describen reacciones adversas y son muy pocos los casos en que es necesario interrumpir el tratamiento. La manifestación más frecuente es el estreñimiento y pueden aparecer otros síntomas inespecíficos, como sequedad de boca, náuseas, vómitos, molestias abdominales difusas, vértigo y erupciones cutáneas. Se ha descrito excepcionalmente la posibilidad de hipofosfatemia. Los niveles plasmáticos de aluminio se incrementan en forma dosis-dependiente en los pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis. Se han descrito en estas situaciones varios casos de intoxicación por aluminio.

El tratamiento con sucralfato obliga a reajustar la dosis de muchos fármacos, al modificar su absorción y biodisponibilidad, por ejemplo: ciprofloxacina, norfloxacina, fenitoína, quinidina, propranolol, digoxina, teofilina, aminofilina, vitaminas liposolubles, tetraciclinas o warfarina. Es conveniente que no coincida la administración de sucralfato con la de estos fármacos y si no hay otra posibilidad, es necesario que exista, por lo menos, un período de 2 h entre las tomas de cada uno de ellos.

Vía de administración y forma de presentación.

La vía de administración del sucralfato es la vía oral, y se presenta de la siguiente forma:

Tabletas 1 g y polvo (sobres 1 g).

Análogos de las prostaglandinas

Indicaciones

- Prevención y tratamiento de la úlcera péptica asociada a antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica.

Como se ha explicado, se conoce que las prostaglandinas juegan un rol fundamental a nivel gástrico, en la protección de la mucosa, frente a los factores agresores de ésta. Ello se pone de manifiesto en la elevada incidencia de lesiones mucosas gastrointestinales que acompañan a la inhibición de la ciclooxigenasa por los AINE. Las más importantes son prostaglandinas E_1 y E_2 (PgE_1 y PgE_2), y la prostaciclina (PgI_2).

Las prostaglandinas son sintetizadas de forma continua y aumentan su producción en respuesta a la lesión. La brevedad de acción de los compuestos

naturales ha promovido el desarrollo de análogos sintéticos con mayor duración de acción: el misoprostol y el rioprostil, como derivados de la PgE_1 y arbaprostil, emprostil y trimoprostil, como derivados de la PgE_2 .

La principal indicación terapéutica de los análogos de las prostaglandinas es la prevención de la úlcera péptica en pacientes de riesgo que están recibiendo tratamiento con AINEs.

Acciones farmacológicas relevantes

- Protección de la mucosa gastroduodenal (citoprotección): su administración farmacológica determina marcados efectos citoprotectores frente a las acciones lesivas de un número elevado de agentes ulcerógenos. En el territorio mucoso actúan como vasodilatadores, incrementan la producción de moco y bicarbonato, estabilizan los lisosomas celulares y estimulan los fenómenos de diferenciación y proliferación celular, tras una agresión.
- Inhibición de la secreción de ácido clorhídrico: la administración de misoprostol (en dosis de microgramos) provoca la inhibición de la secreción ácida basal, así como la estimulada por histamina o pentagastrina, o por la comida, aunque la duración de estos efectos es breve. El misoprostol consigue una reducción en la producción ácida durante 24 h, comparable a la obtenida con 600 mg de cimetidina, pero menor a la lograda con 150 mg de ranitidina. Aunque se resalta su eficacia como protectores de la mucosa, la efectividad clínica de los análogos prostaglandínicos casi siempre se consigue con dosis que también son antisecretoras y, por ejemplo, en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal, la administración de dosis bajas, con efecto exclusivamente citoprotector, no mejora los resultados clínicos obtenidos con placebo.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones. Los efectos adversos más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea. La incidencia de diarrea varía entre el 4 y el 38 %, según el compuesto y la dosis. Estos efectos se deben a un incremento en la motilidad gastrointestinal y a un aumento de la secreción intestinal de fluidos y electrolitos. Su incidencia disminuye con la administración del fármaco tras las comidas y evitando el tratamiento simultáneo con antiácidos que contengan magnesio. También puede provocar contracción uterina con posibilidad de abortos, por ello está contraindicado en gestantes y

deben extremarse las precauciones en mujeres en edad fértil.

Vía de administración y forma de presentación.

En Cuba se cuenta con el misoprostol para la administración por vía oral. Su presentación es la siguiente:

Misoprostol: tableta de 0,2 mg.

Medicamentos erradicadores del *Helicobacter pylori*

Como ya se ha explicado, actualmente, un régimen terapéutico antiulceroso no se considera eficaz si no incluye fármacos que sean capaces de erradicar el *H. pylori*, bacteria gram (-), considerada el principal factor causal de la úlcera péptica. Su erradicación es uno de los principales objetivos para el tratamiento de esta enfermedad, pues con ello se disminuye de manera significativa la probabilidad de recidiva, otro de los objetivos del tratamiento.

La susceptibilidad de esta bacteria a distintos procedimientos ha sido ampliamente investigada. *In vitro*, es moderadamente sensible a las distintas sales de bismuto analizadas y no desarrolla resistencia. Los betalactámicos, las tetraciclinas, los macrólidos y los aminoglucósidos son los antimicrobianos con mayor actividad frente al *H. pylori*. Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino y ofloxacino) también muestran una actividad muy elevada, pero se desarrolla rápidamente resistencia. Los nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol) tienen una actividad moderada.

Los fármacos más utilizados en la erradicación de esta infección son la claritromicina, la amoxicilina, el metronidazol y el tinidazol, la tetraciclina y las sales de bismuto.

La *claritromicina* es el macrólido que ha obtenido mejores resultados en la erradicación de esta bacteria, a pesar de que la actividad *in vitro* de todos ellos es bastante parecida. Esta mayor eficacia clínica se debe al hecho de que su metabolito activo es mucho más estable en un medio ácido, que el resto de macrólidos. Las concentraciones de claritromicina en la mucosa gástrica llegan a ser 20 veces superiores que las de eritromicina. Se ha descrito el desarrollo de resistencia hasta en un 12 % de los casos. En general, es bien tolerado y sus efectos secundarios más frecuentes están relacionados con sabor metálico y trastornos gastrointestinales.

La *amoxicilina* posee una actividad antibacteriana *in vitro* que aumenta progresivamente con la neutralización del pH del medio. Se absorbe en el estómago e

intestino y 30 min después de su ingesta oral, se obtienen las máximas concentraciones en la mucosa gástrica. No se ha descrito resistencia primaria a este antibiótico y sus efectos secundarios son escasos, relacionados con intolerancia digestiva o alergia a la penicilina y derivados.

El *metronidazol* o el *tinidazol* poseen una actividad moderada, pero con las ventajas clínicas potenciadas, en comparación con otros antibióticos, de que su actividad es independiente del pH y que es secretado en el jugo gástrico. Su principal inconveniente es el elevado porcentaje de cepas de *H. pylori*, con resistencia constitutiva y el rápido desarrollo de resistencias tras el tratamiento, en especial cuando se utiliza como agente único. El porcentaje de resistencia varía según las áreas geográficas.

Las *tetraciclinas* tienen una alta actividad, incluso a pH bajo, y no se ha descrito resistencia.

Las *sales de bismuto coloidal* inhiben la adhesión del *H. pylori* a las células epiteliales gástricas, inhiben la actividad ureasa y fosfolipasa de la bacteria y tienen un efecto bactericida.

Pautas de erradicación del *Helicobacter pylori*.

A pesar de la susceptibilidad de esta bacteria al bismuto y a una gran variedad de antimicrobianos *in vitro*, su erradicación *in vivo*, definida como la imposibilidad de detectar la infección al menos 4 semanas después de la finalización del tratamiento, no ha sido fácil. El bismuto como agente único, la monoterapia antimicrobiana o la biterapia asociando 2 antimicrobianos o una sal de bismuto con un antimicrobiano, consigue la erradicación en menos del 50 % de los casos y estas pautas no son, por tanto, de utilidad clínica. La baja eficacia clínica de estos fármacos puede atribuirse a la disminución de su actividad en el medio ácido, a los bajos niveles alcanzados en la capa de moco y en los espacios intercelulares o al rápido desarrollo de resistencia.

Este hecho condujo al desarrollo de tratamientos combinados, la primera de estas pautas eficaces fue el tratamiento triple clásico, asociando una sal de bismuto (120 mg/6 h), metronidazol (500 mg/8 h) y tetraciclina o amoxicilina (500 mg/6 h), durante 14 días. Estas pautas consiguen la erradicación de la infección en aproximadamente el 90 % de los casos, en pacientes con infección por *H. pylori* sensible al metronidazol. Sus principales inconvenientes son la complejidad y la elevada incidencia de efectos adver-

sos, que se presentan hasta en un 30 % de los pacientes, lo que dificulta su cumplimiento.

Debido a que la actividad de algunos antimicrobianos, *in vitro*, es superior a pH neutro que a pH ácido, posteriormente se desarrollaron combinaciones que asocian un fármaco antisecretor al tratamiento antimicrobiano. La biterapia que asocia un inhibidor de la bomba de protones con un antibiótico, ha obtenido resultados muy variables. Las pautas que asocian un inhibidor de la bomba de protones con dos antimicrobianos (claritromicina y amoxicilina o claritromicina y metronidazol), consiguen tasas de erradicación del 90 %. Estas pautas parecen mantener su elevada eficacia con cursos de tratamiento de 7 días y con una baja incidencia de efectos secundarios. Otra ventaja de esta asociación, en el tratamiento de la úlcera activa, es el alivio sintomático más rápido comparado con la pauta triple convencional. Más recientemente se ha demostrado también la alta eficacia de la cuádruple terapia, que asocia el omeprazol a la pauta triple clásica, durante 7 días.

El tratamiento de erradicación del *H. pylori* es el tratamiento de elección de todas las úlceras asociadas a esta bacteria. La erradicación de esta infección promueve la cicatrización, prácticamente elimina las recidivas y previene las complicaciones de la úlcera duodenal y gástrica. Estos efectos se mantienen a largo plazo. A pesar de los numerosos ensayos clínicos, aún no se dispone de una pauta de tratamiento óptima. Por su mayor eficacia, seguridad y menor complejidad, las pautas triples, con un inhibidor de la bomba de protones y dos antimicrobianos, son las pautas de elección para el tratamiento inicial. Los antimicrobianos se seleccionarán de acuerdo a la probable sensibilidad de *H. pylori* en el medio en que desarrollamos nuestra práctica clínica.

Resumiendo:

Los esquemas de tratamiento antiulceroso actuales deben cumplir con los objetivos terapéuticos descritos al inicio del capítulo, por lo que deben estar constituidos por un inhibidor de la secreción de ácido clorhídrico (preferiblemente un inhibidor de la bomba de protones o en su defecto, un antagonista H_2), combinado con, al menos, 2 antimicrobianos activos frente al *H. pylori*, para evitar la aparición de resistencia antimicrobiana y el fracaso del tratamiento (cuadro 21.1).

Cuadro 21.1. Algunas pautas de tratamiento erradicador con inhibidores de la secreción de ácido clorhídrico en la úlcera péptica.

Inhibidor de la bomba de protones o antagonista de receptores H_2 (Omeprazol)	+	antagonista de receptores H_2 (Cimetidina o Ranitidina)
Uno de los siguientes grupos:		
Claritromicina 500 mg cada 12 h		
Amoxicilina 1 g cada 12 h		
o		
Claritromicina 500 mg cada 12 h		
Metronidazol o Tinidazol 500 mg cada 12 h		
o		
Amoxicilina 1 g cada 12 h		
Metronidazol o Tinidazol 500 mg cada 12 h		
o		
Subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h		
Metronidazol 500 mg cada 6 h		
Tetraciclina 500 mg cada 6 h		

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Interrogar al paciente sobre el tiempo de evolución de los síntomas y signos que presenta, así como de sus hábitos tóxicos (alcohol, café, tabaco) y de medicamentos que haya tomado en los últimos tiempos o que esté tomando, principalmente AINEs y glucocorticoides.
- Obtener información sobre automedicación para el alivio de los síntomas y signos que presenta.
- Indagar sobre la presencia de otras enfermedades concomitantes en el paciente, sobre todo aquellas que lo obliguen a medicarse con analgésicos y antiinflamatorios, glucocorticoides u otro medicamento que pueda dañar la mucosa gastroduodenal.

Intervención

- Comprobar la forma de presentación del medicamento.
- Realizar los cálculos adecuados.
- Preparar adecuadamente el fármaco, cantidades a administrar y solventes a añadir.
- Instruir al paciente correctamente sobre la mejor forma de colaborar.
- Administrar lentamente los medicamentos antagonistas de receptores H_2 por vía endovenosa.

Educación paciente-familia

- Explicar a pacientes y familiares de los cuidados que deben tener al no asociar los antagonistas H_2 a otros fármacos, si no es bajo prescripción médica estricta.

- Explicar a los pacientes y familiares que, en caso de tomar algún antiácido y sucralfato, cualquier otro medicamento que tomen debe ser alejado 2 h de estos últimos.
- Instruir a aquellos pacientes ulcerosos, que estén recibiendo un esquema erradicador que contenga subnitrate de bismuto, que deben tomar el resto de los medicamentos alejados 2 h del mismo.
- Educar sobre las características de los fármacos que emplean, sus principales efectos adversos, interacciones, así como la duración de su acción, sobre todo de los antiácidos que poseen una duración de acción muy corta, la que puede prolongarse si se administran 1 h después de las comidas.
- Alertar al paciente sobre la importancia de adherirse al esquema de tratamiento impuesto, enfatizando en las complicaciones y el fracaso que ocasiona su no cumplimiento.

Evaluación

- Instruir al paciente que reciba tratamiento con cimetidina, sobre las precauciones que debe tener en cuenta si se asocia este fármaco con otros.
- Explicar la importancia de cumplir estrictamente el esquema terapéutico indicado para alcanzar los objetivos del tratamiento.
- Extremar las precauciones al administrar los antagonistas H_2 por vía endovenosa, diluyendo bien el fármaco y administrándolo lentamente.
- Verificar la permeabilidad de la venopunción, en caso de que se tenga que administrar el medicamento por vía endovenosa.
- Observar si existen o aparecen signos de flebitis antes y durante la administración del fármaco por esta vía.
- Mantener una vigilancia más estricta de aquellos pacientes que presenten trastornos del sistema nervioso central e insuficiencia renal, por tener mayor riesgo de sufrir efectos adversos, sobre todo con los medicamentos antiseoretos.

Antieméticos

El vómito es un complejo proceso de naturaleza preferentemente refleja, en el que intervienen los siguientes componentes: a) la actividad de los músculos respiratorios que, al contraerse de manera peculiar, originan cambios de presión abdominal y torácica esenciales para la expulsión del contenido gastrointestinal; b) la actividad del tracto gastrointestinal, cuya función

motora (tono y peristalsis) se modifica radicalmente, y c) la actividad vegetativa que, con frecuencia, acompaña en forma de sudoración, salivación, vasoconstricción cutánea, dilatación pupilar, hiposecreción y cambios en la frecuencia cardíaca.

Las náuseas y los vómitos están causados por muy diversas enfermedades gastrointestinales, metabólicas y nerviosas, así como por muchos fármacos. También son frecuentes durante la primera mitad de la gestación, asociados al vértigo (cinetosis) y tras una intervención quirúrgica. Por tanto, hay que identificar la causa y tratarla. Cuando el riesgo es elevado, por ejemplo, tras una intervención quirúrgica o en caso de quimioterapia antineoplásica, puede estar indicada la profilaxis con antieméticos. Si la causa de los vómitos no está clara, la administración de antieméticos puede demorar su diagnóstico, por ejemplo, en caso de hipertensión intracraneal.

Clasificación de los fármacos antieméticos según su mecanismo de acción:

- Antagonistas dopaminérgicos:
 - Benzamidas: metoclopramida.
 - Fenotiacinas: clorpromazina, trifluoperazina, perfenacina.
 - Butirofenonas: haloperidol, droperidol.
- Antagonistas colinérgicos (anticolinérgicos): atropina, escopolamina.
- Antagonistas H_1 (antihistamínicos): difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina.
- Antagonistas de receptores serotoninérgicos ($5HT_3$): ondansetrón, granisetón.

La *metoclopramida* es útil en el tratamiento de los vómitos ocasionados por diversos procesos digestivos agudos (gastroenteritis, etc.) en los que, en ocasiones, es necesario administrarla por vía parenteral; también ha sido empleada para aliviar los vómitos del post operatorio, los relacionados con el ataque agudo de migraña y los causados por fármacos no citotóxicos (digitálicos, teofilina, etc.), excepto los provocados por agonistas dopaminérgicos, ya que antagonizarían su efecto.

Aunque en la mayoría de las ocasiones los vómitos de la gestación no necesitan tratamiento farmacológico, porque por lo general se alivian ingiriendo alimentos con mayor frecuencia y en pequeñas cantidades, se puede administrar metoclopramida como una alternativa, si fuera necesario, pues no parece asociarse a malformaciones congénitas.

Como se puede observar en la clasificación, la metoclopramida, a dosis convencionales, actúa antagonizando los receptores dopaminérgicos D_2 en diferentes zonas del SNC, como el área postrema; sin embargo, a dosis muy elevadas puede antagonizar receptores $5HT_3$, que son los que con mayor frecuencia estimulan los fármacos citotóxicos, no obstante, no es muy útil para prevenir los vómitos inducidos por estos medicamentos, ya que las dosis que se requieren son muy altas y se asocian a reacciones adversas importantes.

Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos extrapiramidales, pudiendo causar también somnolencia, lasitud, estreñimiento, diarrea, edema oral y periorbital, erupciones cutáneas y galactorrea. No debe administrarse a pacientes portadores de feocromocitoma, o que presenten riesgo de hemorragia y perforación intestinal.

La actividad antiemética de las *fenotiazinas* y las *butirofenonas* se debe, fundamentalmente, a su capacidad de bloquear los receptores D_2 . Su eficacia e indicaciones son similares a las de la metoclopramida en los diversos tipos de vómitos, aunque es mayor el riesgo de producir sedación, trastornos extrapiramidales e hipotensión.

También han sido empleadas en la prevención de los vómitos inducidos por citotóxicos, aunque son menos efectivos para esta indicación que los antagonistas $5HT_3$ (ondansetrón). Algunos han sido empleados también para prevenir los vómitos del post operatorio y en la neuroleptoanalgesia (droperidol).

Los anticolinérgicos, particularmente la *escopolamina* (inicio de acción rápido y corta duración) y los antihistamínicos (*difenhidramina*, *dimenhidrinato*, etc.), estos últimos mejor tolerados, son los fármacos de elección para prevenir el vómito en caso de cinetosis (mareo del viajero).

Las reacciones adversas más frecuentes de los anticolinérgicos, ya se expusieron en antiulcerosos; mientras que uno de los efectos adversos más frecuentes asociados a la administración de los antihistamínicos H_1 es la somnolencia, que es más marcada cuando se asocia al alcohol y cuando los consumen personas de la tercera edad, por lo que se recomienda que aquellos que lo estén tomando no ingieran bebidas alcohólicas, ni conduzcan vehículos ni maquinarias que puedan provocar accidentes.

Se destaca la actividad antiemética de los antagonistas $5HT_3$ (*ondansetrón*, *granisetón*), que se com-

portan como bloqueadores selectivos de estos receptores sin afectar los D_2 , los muscarínicos, ni los histaminérgicos H_1 , de ahí que su eficacia antiemética se muestre en situaciones en que el mecanismo responsable del vómito implica a la transmisión mediada por serotonina. Se destaca su indicación de elección en el tratamiento de los vómitos provocados por fármacos citotóxicos y otros muchos fármacos, pero también los vómitos graves del embarazo (hiperemesis gravídica), del posoperatorio, los causados por radioterapia, la uremia y ciertos traumatismos neurológicos.

Las reacciones adversas más frecuentes provocadas por estos fármacos son la cefalea (hasta el 15 %), el mareo y vértigo, estreñimiento, y la sensación de fatiga y aturdimiento, aunque, dadas las situaciones en que se emplean, es difícil relacionar algunos de estos síntomas con los fármacos. Ocasionalmente se ha descrito algún caso de convulsiones, alguna reacción extrapiramidal y reacciones anafilácticas.

Formas de presentación y vías de administración de antieméticos

- Metoclopramida: tabletas (10 mg), solución oral (gotas, 10 mg/mL), ampolla (10 mg/2 mL). Vía oral, intramuscular y endovenosa.
- Dimenhidrinato: tableta (50 mg), ampolla (50 mg/mL), supositorio (100 mg). Vía oral, rectal, intramuscular y endovenosa.
- Difenhidramina: tableta (25 mg), ampolla (20 mg/2 mL). Vía oral, intramuscular y endovenosa.
- Meclizina: tableta (25 mg). Vía oral.
- Clorpromacina: tableta (25 y 100 mg), jarabe (10 mg/5 mL), ampolla (50 mg/2 mL). Vía oral, intramuscular y endovenosa.
- Levomepromacina: tableta (25 mg). Vía oral.
- Ondansetrón: tableta (8 mg), ampolla (4 mg). Vía oral, intramuscular y endovenosa.

Medicamentos antidiarreicos

La terapéutica farmacológica de la diarrea ha estado dirigida durante mucho tiempo a inhibir lo que se pensaba que era su elemento esencial: la hipermotilidad intestinal; pero, en la actualidad, el síndrome diarreico se considera el resultado de una alteración que concierne, sobre todo, a los procesos de secreción y absorción intestinal y sólo secundariamente, a la motilidad refleja del intestino. En consecuencia, el objetivo principal del tratamiento de la diarrea es restablecer la secreción y absorción y aliviar o tratar, con dieta

adecuada, las consecuencias hidroelectrolíticas y nutritivas que se derivan de la diarrea, sea aguda o crónica. Sólo en segundo lugar y si la situación particular del paciente lo aconseja, se recurrirá a la inhibición farmacológica de la motilidad intestinal.

Ha sido también una conducta muy extendida aplicar un agente quimioterápico o antibiótico a toda diarrea de origen supuestamente infeccioso. Sin embargo, se sabe que determinados episodios diarreicos agudos, aun siendo de etiología infecciosa, son autolimitados y no requieren de tratamiento con fármacos antiinfecciosos, sino una terapéutica dietética y sintomática.

Además de los fármacos que son capaces de suprimir la diarrea por actuar directamente sobre la causa de la misma, como es el caso de los antimicrobianos, tenemos otros dos grupos de antidiarreicos, que por su acción los podemos clasificar de la siguiente forma:

- Inhibidores de la motilidad gastrointestinal: opioides (difenoxilato, codeína y loperamida) y anticolinérgicos (atropina, homatropina, metilbromuro de homatropina).
- Adsorbentes y astringentes: caolín.

Los inhibidores de la motilidad intestinal, particularmente los opiodes, han sido hasta el momento los antidiarreicos más utilizados en el tratamiento de la diarrea. En ocasiones, en algunas formas de presentación, vienen asociados a un anticolinérgico como la atropina.

Su administración no se recomienda en las diarreas autolimitadas agudas, incluyendo la de etiología infecciosa, que son la mayoría, especialmente en niños, ya que no reducen la pérdida de electrolitos, retrasan la desaparición de los microorganismos infecciosos, alargan el curso de la fiebre y están contraindicados en niños menores de 2 años. No obstante, pueden ser útiles en el adulto, en situaciones muy específicas y personales, como en el alivio del dolor tipo cólico asociado a las diarreas.

Están contraindicados en caso de insuficiencia hepática grave, colitis pseudomembranosa, embarazo y lactancia. Tampoco se pueden administrar durante las exacerbaciones agudas de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, porque pueden precipitar la instauración de un íleo parálisis y una dilatación intestinal aguda, provocando una crisis tóxica.

Las reacciones adversas más frecuentes que pueden producir son: estreñimiento marcado, náuseas, vó-

mitos, distensión y dolor abdominal, astenia y somnolencia.

Formas de presentación y vías de administración de antidiarreicos

- Codeína: tableta (30 mg), solución oral (gotas, 20 mg/mL). Vía oral.
- Reasec: una tableta contiene: difenoxilato (2,5 mg) y atropina (0,25 mg). Vía oral.

Medicamentos laxantes y catárticos

El término estreñimiento (constipación) suele ser difícil de definir o de cuantificar, ya que depende, en buena parte, de los hábitos dietéticos y culturales de cada persona. En todo caso es una sensación subjetiva y molesta de deposiciones menos frecuentes que las habituales. Suele aceptarse como estreñimiento la situación en que hay menos de 3-5 defecaciones por semana, con una dieta rica en residuos, siendo el peso de la defecación inferior a 35 g por término medio. Es un síntoma que puede ser causado por numerosas enfermedades y fármacos (opioides) y a menudo refleja una alimentación pobre en fibra, inmovilización o falta de ejercicio. La terapéutica del estreñimiento debe dirigirse a regular y facilitar la defecación. Su objetivo inmediato debe ser determinar la causa originaria, si la hay, y tratarla.

El tratamiento farmacológico es sólo un complemento que actúa, por lo general, de manera sintomática. Los fármacos utilizados en el tratamiento del estreñimiento se denominan laxantes o catárticos, los que al estimular la peristalsis de grandes segmentos del intestino delgado y/o grueso, favorecen la defecación. La diferencia entre laxante y catártico radica simplemente en el grado en que estimulan la acción de la defecación.

Los laxantes están indicados solamente en las siguientes situaciones:

- En enfermos encamados o que hacen muy poco ejercicio físico.
- En enfermos (coronarios y cerebrovasculares) que deben evitar la realización de fuertes esfuerzos defecatorios, o en los que la defecación aumenta un dolor que, con frecuencia, se convierte en causante del estreñimiento (síndromes radicales, fisuras anales, crisis hemorroidales, etc.).
- Como preparación de intervenciones quirúrgicas y de exploraciones digestivas, que requieren que el tubo digestivo esté limpio de contenido.
- En enfermos ancianos o con alteraciones mentales, que descuidan su hábito defecatorio y pueden desarrollar impactos fecales de muy difícil eliminación.
- En enfermos sometidos a tratamientos con fármacos reductores de la peristalsis o incrementadores del tono: opioides utilizados en el dolor crónico, anticolinérgicos pertenecientes a familias farmacológicas diversas (antihistamínicos, neurolépticos y antedepresivos tricíclicos).

Con respecto a su mecanismo de acción, los compuestos laxantes se pueden clasificar de la siguiente forma:

- Sustancias incrementadoras de la masa intestinal (bolo fecal): salvado de trigo, celulosa, metilcelulosa. Son los más seguros, y por lo tanto, los de primera elección en la mayoría de los casos. Están indicados en situaciones de trombosis hemorroidal, para evitar el esfuerzo excesivo en pacientes con hernias y ciertas patologías cardiovasculares, en casos de inmovilización prolongada, edad avanzada o hábitos dietéticos inadecuados. Algunos pacientes con intestino irritable, enfermedad diverticular o colitis ulcerativa, también responden favorablemente. El inicio de su efecto es de 1 a 3 días.
- Agentes suavizantes o lubricantes del contenido fecal: glicerina, docusato sódico. Están indicados en casos de trombosis hemorroidal, fisura anal o absceso perianal, así como en pacientes con ileostomía y para prevenir o tratar el estreñimiento por opiáceos, especialmente en pacientes oncológicos. Los supositorios de glicerina están indicados cuando es necesaria una acción rápida, pueden desencadenar la defecación.
- Agentes osmóticos: sales de magnesio y sodio, derivados de azúcares (lactulosa, sorbitol). Incrementan la presión osmótica y la retención de líquidos dentro del colon. El inicio de su acción es de 1 a 3 días. Con su empleo se ha reportado hiponatremia grave por depleción líquida y sobre infecciones.
- Sustancias estimulantes de la mucosa intestinal: sen, cáscara sagrada, bisacodilo, fenoltaleína, aceite de ricino. Actúan directamente sobre las terminaciones nerviosas de la mucosa colónica, incrementando la motilidad intestinal. El inicio de su acción es de 6 a 12 h. Pueden provocar depleción de potasio y en ocasiones, ulceraciones del colon. Son los que con mayor frecuencia provocan dependencia.

Reacciones adversas de los laxantes. El uso crónico se asocia a un riesgo de dependencia funcional peligrosa, con interrupción de la función refleja normal. Ciertas personas desarrollan dependencia por la acción laxante y crean una injustificada preocupación por la evacua-

ción diaria. Para ello, recurren a la ingestión indiscriminada de laxantes que termina por constituir un hábito. El desarrollo de este hábito se ve favorecido por la atonía del colon, que sobreviene después de haber sido estimulado por el catártico, lo que obliga a utilizar nuevamente el laxante para conseguir la evacuación.

Otros peligros son las molestias gastrointestinales en forma de colitis espásticas y las alteraciones hidroelectrolíticas, como pérdida de potasio, depleción sódica, deshidratación, aldosteronismo secundario y cuadros de malabsorción.

Formas de presentación y vías de administración de los laxantes

- Bisacodilo: tableta (5 mg), supositorio (10 mg). Vía oral y rectal.
- Glicerina: supositorio. Vía rectal.

PAE (antieméticos, antidiarreicos y laxantes) *Valoración*

- Interrogar al paciente sobre antecedentes de enfermedades como insuficiencia hepática, colitis pseudomembranosa y enfermedad de Crohn, así como alergia a determinados medicamentos.
- Interrogar al paciente sobre hábitos tóxicos (alcohol fundamentalmente).
- Comprobar si está embarazada o lactando.
- Inspeccionar el grado de hidratación de piel y mucosas.

Intervención

- Comprobar que la vía de administración sea la correcta para la formulación disponible, sobre todo en el caso de administración de un antiemético.
- Preparar adecuadamente el medicamento, revisar bien la concentración de las presentaciones en gotas, disponer del dispositivo adecuado para prepararlas (gotero).

Educación paciente-familia

- Dejar claro a pacientes y familiares que aunque estos fármacos puedan encontrarse en múltiples preparados en venta libre en muchos países, nunca deben ser administrados sin consejo médico. La relación beneficio/riesgo, en la mayoría de las ocasiones, no es la mejor.
- Instruir a los pacientes y familiares que no deben administrarse estos fármacos durante un tiempo prolongado, ya que algunos pueden provocar dependencia.

- Explicar a los pacientes que sufren de insuficiencia hepática, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, los niños y los ancianos, así como las embarazadas y las madres que lactan, que no es beneficioso para ellos, en la mayoría de las situaciones, el consumo de éste grupo de fármacos.
- Explicar que, en toda situación en que se valore el uso de un medicamento laxante, primero deben estar seguros que el aporte de líquidos es apropiado, para evitar alteraciones del equilibrio hidromineral.
- Orientar a pacientes y familiares que deben vigilar la aparición de manifestaciones de extrapirramidalismo en el caso de los antieméticos antagonistas D₂, así como de trastornos hidroelectrolíticos, en el caso de algunos laxantes, especialmente en niños y ancianos.
- Explicar a aquellos pacientes que presenten diarreas o estreñimiento y que no tienen criterio de una terapéutica farmacológica, las medidas higiénico dietéticas que deben tomar para su mejoría, así como los peligros del uso indiscriminado de los antidiarreicos y laxantes.

Evaluación

- Comprobar los efectos terapéuticos.
- Identificar los efectos no deseados y actuar de acuerdo a la situación, detener la administración del fármaco si fuera necesario y consultar al médico siempre que se requiera su presencia.
- Tener presente siempre los criterios que determinan el uso de estos fármacos e identificar en qué circunstancias es necesario su administración.

Bibliografía

- British National Formulary. 51th edition (en línea) 2006 (fecha de acceso junio de 2006). URL disponible en: <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/3705.htm>.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, Cuba, 553 pp.
- Cleveland L., D.S. Aschenbrenner, S.J. Venable y J.A.P. Yansen (1999): Nursing Management in Drug Therapy. Lippincott, Philadelphia, 1114 pp.
- Florez, J. (1998): Farmacología humana. Editorial Masson, España, 3ra. Ed., pp. 733-786.
- Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds. (2001): Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés]. Editorial McGraw-Hill, México, 10 ma. Ed, (2003), 2 tomos.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): Mosby's Pharmacology in Nursing. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- Pradillo García, P. (2003): Farmacología en Enfermería. Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, 534 pp.

PARTE VIII

Fármacos que actúan en el sistema endocrino

Capítulo 22

Hormonas y fármacos que modifican sus acciones

Lic. María Josefa Tasé Martínez

Las hormonas son sustancias químicas (proteínas, derivados de proteínas o aminoácidos y esteroides) secretadas en los líquidos corporales por un grupo de células que ejercen, a distancia, un efecto fisiológico determinado sobre el control de otras células de la economía. Su función estriba en controlar el nivel de actividad del tejido blanco (tejido afectado específicamente por la acción hormonal). Existen algunas denominadas *mensajeras*, pues tienen como misión estimular a otras glándulas endocrinas para que sintetizen sus propias hormonas (en ocasiones puede existir más de una en un mismo proceso) y otras denominadas *efectoras*, que son las finales de un proceso. Algunas tienen efecto mixto, es decir, sobre unos órganos actúan como mensajeras y sobre otros como efectoras.

Todas las hormonas de un mismo proceso van a estar relacionadas entre sí por un mecanismo de control. Cuando la concentración de una hormona aumenta, disminuye el estímulo que la produce (mecanismo de retroalimentación negativa) o viceversa, si disminuye la concentración de la hormona aumenta el estímulo que la produce (Fig. 22.1).

Existen también mecanismos de retroalimentación que se establecen a nivel humoral y no están regulados directamente por el aumento o la disminución de la concentración hormonal, como es el caso de la glicemia que, al elevarse, sirve de estímulo para aumentar la producción de insulina.

Las glándulas endocrinas son aquellas que vierten su contenido al interior del organismo, en su mayoría sintetizan más de una hormona, con funciones diferentes. Las hormonas y sus derivados, así como los

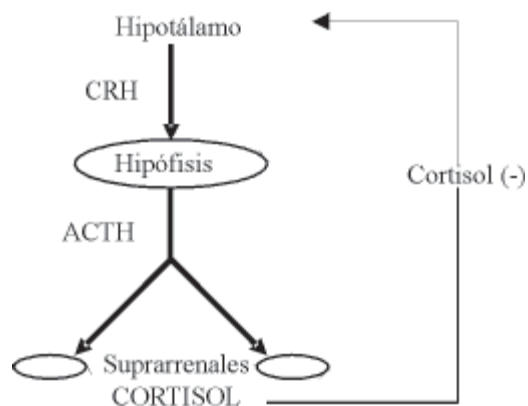


Fig. 22.1. Regulación de la síntesis de cortisol. La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es liberada por la adeno-hipófisis (hipófisis anterior), producto de la estimulación de la hormona hipotalámica liberadora de corticotropina (CRH) y actúa sobre la corteza suprarrenal, estimulando la síntesis de cortisol. El aumento de los niveles de cortisol, a su vez, actúa sobre la hipófisis y el hipotálamo, disminuyendo la producción de ACTH y CRH.

fármacos que influyen sobre ellas, constituyen un tema controversial, de vital importancia en farmacología, por lo que se hizo necesario elaborar esta sección para poner en sus manos los aspectos más importantes que debe conocer sobre esta temática y ayudarles a desarrollar habilidades que le permitan incrementar su autopreparación y lograr llevar a cabo con eficiencia el método que caracteriza el trabajo del enfermero: el proceso de atención de enfermería (PAE), que no sería posible aplicar a un paciente, al que se le prescriben determinadas drogas, si no se poseen los conocimientos necesarios.

Hormonas hipofisarias e hipotalámicas. La homeostasis de los organismos superiores se mantiene, fundamentalmente, por los sistemas nervioso y endocrino. Las relaciones anatómicas del hipotálamo con la hipófisis le dan la unidad orgánica y funcional a ambos sistemas.

El hipotálamo es la porción del sistema nervioso comprendida entre el cerebro y el tronco cerebral, del que se conoce su participación en una serie de funciones vitales, algunas de ellas mediante la producción de hormonas.

La hipófisis es una pequeña glándula que se halla dentro de la silla turca en la base del cerebro, unida al hipotálamo por el tallo hipofisario, dividida en 2 porciones bien diferenciadas, una anterior o adenohipófisis y una posterior o neurohipófisis.

La adenohipófisis se considera como la glándula endocrina rectora, pues libera una serie de hormonas que actúan como mensajeras, regulando la síntesis de diversas hormonas efectoras en glándulas endocrinas lejanas.

Dentro de las hormonas adenohipofisiarias se encuentran:

- Hormona del crecimiento (GH).
- Hormona adrenocorticotrópica (corticotropina o ACTH).
- Hormona estimulante del tiroides (TSH).
- Prolactina.
- Hormonas gonadotrópicas:
 - Hormona folículoestimulante (FSH).
 - Hormona luteinizante (LH).
 - Gonadotropina coriónica (CG)

La neurohipófisis secreta 2 hormonas efectoras que son sintetizadas en el hipotálamo y almacenadas en ella:

- Hormona antidiurética o vasopresina.
- Oxitocina.

Hormonas adenohipofisarias

Hormona del crecimiento o GH

Es la más abundante de las secretadas en la adenohipófisis, es sintetizada y secretada por somatotropos que constituyen el 50 % de las células secretoras de la adenohipófisis. Es la responsable del crecimiento corporal; su volumen secretado en 24 h es grande en niños, alcanzando sus cifras máximas en la adolescencia, para disminuir hasta sus valores más bajos en la edad adulta.

Su liberación está controlada por dos hormonas hipotalámicas, la hormona liberadora de GH (GHRH), que estimula su liberación y la somatostatina, que la inhibe (Fig. 22.2).

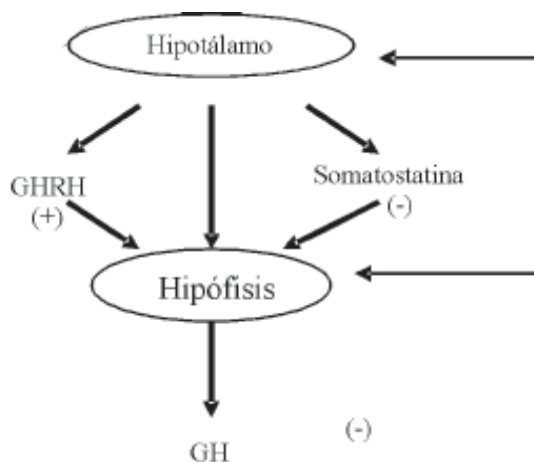


Fig.22.2. Regulación de la síntesis de GH. Las hormonas hipotalámicas: hormona liberadora de GH (GHRH) y la somatostatina, estimulan o inhiben, respectivamente, la liberación de la hormona del crecimiento. El aumento de la propia hormona puede inhibir su liberación por retroalimentación negativa, al actuar sobre la hipófisis y el hipotálamo.

Existen también otros estímulos capaces de aumentar su liberación (hipoglucemia, ejercicio, estrés, agonistas α adrenérgicos) o de inhibirla (agonistas β adrenérgicos, ácidos grasos libres, factor de crecimiento similar a la insulina).

El déficit de GH durante la fase del crecimiento origina el enanismo hipofisario, relativamente infrecuente dentro de las afecciones del crecimiento y su exceso provoca el gigantismo en niños y la acromegalia cuando aparece en la edad adulta.

Tratamiento de restitución en pacientes con deficiencia de la hormona

Presentación. Se cuenta con la hormona somatotropa en bulbos de 12 unidades.

Vía de administración. Intramuscular o subcutánea, prefiriéndose esta última por la facilidad de autoadministración. Se recomienda su uso en horarios de la tarde.

Dosis. Varía según el preparado, pero típicamente se administran 20 $\mu\text{g/kg}$ de peso, diario o 6 veces por

semana. Se aconseja iniciar el tratamiento con dosis de 3 a 4 $\mu\text{g/kg}$ de peso, una vez al día, e ir incrementando hasta alcanzar la dosis máxima (hasta 25 $\mu\text{g/kg}$ en menores de 35 años y 12,5 $\mu\text{g/kg}$ en sujetos de mayor edad).

Farmacocinética. Alcanza la concentración plasmática máxima entre 2 y 6 h después de la administración. Su vida media en circulación es de 20 a 30 min, pero producto de su efecto indirecto, mediado por la IGF (factor de crecimiento similar a la insulina), los efectos farmacológicos duran más que su supervivencia en la circulación, por lo que su administración una vez al día es suficiente (la FDA recientemente ha aprobado una forma encapsulada que se inyecta por vía i.m. 1 o 2 veces al mes).

Se desintegra en hígado, riñones y otros tejidos y se elimina escasamente por la orina.

Precauciones

- La administración subcutánea puede causar lipodistrofia local.
- Quienes reciben tratamiento con la hormona deben someterse a revisiones frecuentes en busca de síntomas de diabetes mellitus.
- Corticosteroides a altas dosis pueden inhibir su acción.

Reacciones adversas. Frecuentes: hipertensión intracraneal benigna, ginecomastia, hipersensibilidad (urticaria generalizada), deficiencia de hierro, enrojecimiento, escozor y lipodistrofia en el sitio de inyección.

Se ha informado aumento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, quizá como consecuencia de los efectos metabólicos de la GH contra la insulina.

En adultos, con el inicio del tratamiento se ha visto aparición de edema periférico, artralgias, mialgias.

Interacciones. Corticosteroides a altas dosis pueden inhibir su acción.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad reconocida al producto. Enfermedades agudas o críticas, complicaciones de cirugías, traumas múltiples, falla respiratoria aguda, neoplasias activas o tumores en los que se desarrolle crecimiento del mismo.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Tallar al paciente antes de comenzar el tratamiento.
- Interrogar sobre la edad, talla al nacer, seguimiento médico que ha llevado, exámenes complementarios realizados, administración de otros medicamentos.
- Valorar estado de las líneas epifisarias óseas (abiertas o no).

- Chequear que las dosis y vía de administración sean las correctas.

Intervención

- Chequear el sitio de inyección en busca de dolor, induración o atrofia.
- Rotar el sitio de inyección, si se utiliza la vía subcutánea, con el fin de evitar la lipodistrofia.

Educación paciente-familia

- Explicar la importancia de cumplir con los días señalados para la administración del medicamento.
- Destacar que pueden aparecer molestias en el sitio de inyección subcutánea y que es necesario rotar esta área.
- Educar para la autoadministración del medicamento.
- Orientar que debe asistir a todos los controles programados por su médico.
- Instruir sobre el costo que para el país significa este tratamiento, por lo que no se debe actuar de forma negligente incumpliendo con lo indicado por el médico.
- Alertar sobre los posibles efectos adversos que pueden aparecer y que debe notificarlos a su médico inmediatamente.

Evaluación

- Realizar controles periódicos para valorar efectos sobre la talla.
- Realizar controles al paciente con el fin de detectar precozmente la aparición de signos o síntomas de diabetes mellitus.
- Detectar reacciones adversas precozmente.

Tratamiento de síndromes por exceso de GH

El exceso de GH o de su hormona liberadora (GHRH) responde, en el 80 % de los casos, a un adenoma hipofisario y el tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica o la radioterapia.

La farmacoterapia va a estar indicada en pacientes en los que la cirugía no es curativa y aquellos con problemas recurrentes.

La somatostatina ha resultado útil para inhibir la liberación de GH, aunque esta se encuentra también en otros tejidos como el páncreas y tubo digestivo, pero su uso queda limitado por factores como su tiempo de vida media breve, su falta de selectividad inhibidora (puede afectar otras hormonas como ACTH, insulina,

glucagón, gastrina, entre otras) y por la tendencia a producir hipersecreción de rebote de GH cuando se suspende su administración.

El octreótido, análogo de la somatostatina ofrece varias ventajas como son: tiempo de vida media más prolongado, aumento de la selectividad, resistencia a la desintegración enzimática, no produce hipersecreción de rebote.

La secreción de hormona del crecimiento por adenoma hipofisario puede ser suprimida también con agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina (ver tratamiento de hiperprolactinemia). En condiciones normales, los agonistas dopaminérgicos incrementan la secreción de GH; sin embargo, en pacientes con tumores hipofisarios que producen acromegalia, reducen su secreción. Este efecto aparentemente paradójico se debe a que las propias células tumorales poseen receptores D_2 inhibitorios, que al ser activados producen inhibición de la liberación de GH.

La dosis de bromocriptina usada en estos casos es de 1,25 a 2,5 mg por vía oral, una vez al día al inicio, para después pasar a una dosis de sostén de 10 a 30 mg/d en varias dosis (resto, ver tratamiento de hiperprolactinemia).

Hormona adrenocorticotrópica o ACTH

Es una hormona mensajera, se sintetiza en la adenohipófisis y estimula la corteza suprarrenal para la síntesis y liberación de hormonas corticosteroides (glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos). Su liberación está regulada por el eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal (Fig. 22.1).

La ACTH solo tiene utilidad limitada, pues el tratamiento con ella es menos predecible y conveniente que con esteroides; estos últimos, a dosis apropiadas, pueden lograr los efectos terapéuticos de la ACTH con menor riesgo (ver acápite dedicado a corticoides).

Hormona estimulante del tiroides o TSH

Esta hormona actúa como mensajera al ser la encargada de estimular la glándula tiroidea para la síntesis de sus hormonas (T3 y T4). No se utiliza con fines terapéuticos. Su utilización es útil para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito y otras pruebas de función tiroidea.

La hormona hipotalámica liberadora de tirotrópina (TRH), es la encargada de regular su síntesis y liberación (Fig. 22.3). Se utiliza en pruebas diagnósticas de estimulación.

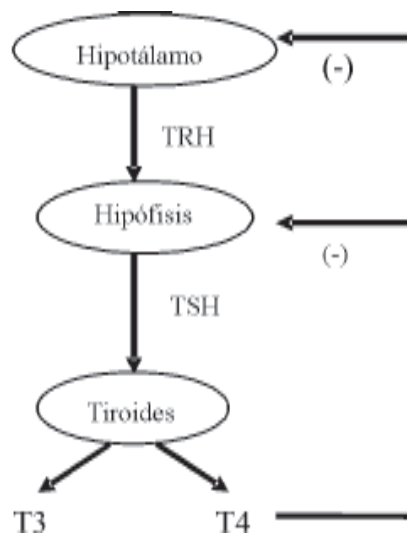


Fig. 22.3. Mecanismo de control de la síntesis de hormonas tiroideas. La hormona liberadora hipotalámica TRH estimula la liberación de TSH por la hipófisis, la que, a su vez, actúa sobre el tiroides para estimular la síntesis de T3 y T4. El aumento de los niveles séricos de T3 y T4 disminuye, por retroalimentación negativa, la liberación de TSH y TRH.

Prolactina

La prolactina (hormona lactógena) es sintetizada y secretada por la adenohipófisis, sus concentraciones permanecen bajas en los varones durante toda la vida y en las mujeres aumentan de manera notoria durante el embarazo, alcanzando el máximo al término de este y manteniéndose elevados sus niveles durante la lactancia materna, disminuyendo después de varios meses. Su principal sitio de acción es la glándula mamaria y su efecto, la producción láctea.

El aumento de sus concentraciones inhibe la síntesis de gonadotropinas (LH y FSH), por lo que se mantiene la amenorrea durante la lactancia y resulta muy infrecuente la aparición de otro embarazo.

El hipotálamo ejerce control sobre la prolactina mediante la dopamina, que al unirse a sus receptores en la adenohipófisis, inhibe la síntesis y liberación de la hormona, efecto contrario al de la TRH que estimula su síntesis (Fig. 22.4).

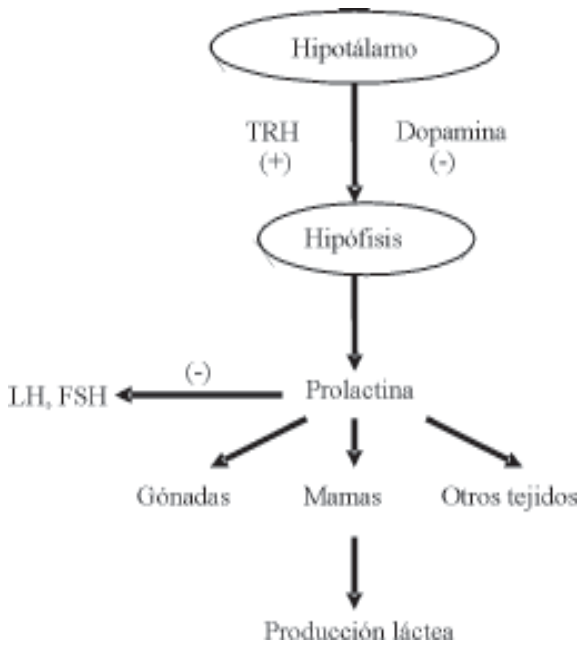


Fig. 22.4. Control hipotalámico de la síntesis de prolactina. Aunque no se ha identificado un factor estimulante único para la prolactina, la hormona liberadora de tirotropina (TRH) puede estimular su liberación, así como la dopamina puede inhibirla.

Tratamiento de síndromes por exceso de prolactina

La hiperprolactinemia constituye un síndrome frecuente, puede ser de causa orgánica, funcional o desconocida; la primera por la presencia de un tumor productor de prolactina (prolactinoma) y la segunda como consecuencia de la utilización de algunos fármacos (estrógenos, anticonceptivos orales, antipsicóticos). La hiperprolactinemia de causa desconocida resulta la más frecuente.

El cuadro clínico se caracteriza, generalmente en la mujer, por galactorrea, amenorrea e infertilidad y en el hombre, por ginecomastia, infertilidad, impotencia y en algunos casos, galactorrea.

La prolactina no se utiliza en la terapéutica, sin embargo, los medicamentos que inhiben su liberación resultan útiles en el tratamiento de padecimientos resultantes de la hiperprolactinemia.

El que más se utiliza en estos casos es la *bromocriptina*, un alcaloide semisintético del cornezuelo de centeno, que por su acción agonista dopaminérgica es capaz de reducir la liberación de prolactina.

Presentación. Tabletas de 2,5 mg.

Vía de administración. Oral.

Dosis. Generalmente se comienza con 1,25 a 2,5 mg, una vez al día, y se va incrementando gradualmente. Aunque en algunos casos se puede llegar hasta 30 mg al día, subdivididos en varias dosis, el régimen terapéutico de uso más frecuente es de 5 a 7,5 mg.

Farmacocinética

- Absorción oral adecuada.
- Metabolismo hepático.
- Vida media de eliminación de 2 a 8 h.

Precauciones. Se recomienda administrar, al menos parte de la dosis, al acostarse y administrarlo siempre con alimentos (reduce los efectos adversos).

Puede disminuir la tensión arterial, por lo que es necesario tener precaución al administrarlo en pacientes que toman algún antihipertensivo.

Este fármaco suprime la lactancia materna, por lo que no se debe administrar en madres que lactan.

Reacciones adversas. Cefalea, vértigos, somnolencia, hipotensión postural. TGI (náuseas, vómitos, constipación, sangrado digestivo). Vasospasmo de los dedos de manos y pies.

Interacciones

- El alcohol reduce la tolerancia a la bromocriptina.
- Antimicrobianos como la eritromicina y probablemente otros macrólidos, incrementan sus concentraciones plasmáticas, por lo que aumenta el riesgo de toxicidad.
- Antipsicóticos y metoclopramida antagonizan su efecto hipoprolactinéxico.
- Fenotiacinas: hipotensión.
- Simpaticomiméticos: riesgo incrementado de toxicidad.
- Alcaloides del ergot o derivados: produce HTA.
- Tioxantenos: aumentan las concentraciones de prolactina, puede requerir ajuste de dosis.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la bromocriptina u otros alcaloides del ergot.
- HTA durante el embarazo.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente acerca del uso de otros medicamentos.
- Chequear que la dosis sea la adecuada.
- Indagar sobre la posibilidad de embarazo, padecimiento de otras enfermedades o alteraciones hepáticas.

Intervención

- Administrar el medicamento con alimentos.

Educación paciente-familia

- Orientar que se deben evitar los cambios bruscos de posición.
- Orientar que no se deben realizar tareas que requieran vigilancia.
- Educar sobre la importancia de tomar el medicamento con alimentos.
- Señalar que este fármaco se debe suspender ante la sospecha o confirmación de embarazo.
- Alertar sobre los posibles efectos adversos que pueden aparecer y que debe notificarlos a su médico inmediatamente.

Evaluación

- Evaluar los efectos terapéuticos.
- Evaluar la aparición de efectos adversos.

Existen otros alcaloides del cornezuelo de centeno que, aunque inducen muchos de los efectos secundarios generados por la bromocriptina, cuentan con una vida media más prolongada, lo que permite reducir la frecuencia de administración y otras ventajas que probablemente harán que tengan una participación cada vez mayor en la terapéutica de este síndrome; ejemplos de estos son la pergolida y la cabergolina.

Hormonas gonadotrópicas

Se denominan así por sus efectos en las células gonadales, dentro de estas se encuentran la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica (CG).

La FSH y la LH, son sintetizadas y secretadas por las células gonadótropas de la adenohipófisis, aparecen en ambos sexos, aunque sus efectos fisiológicos son diferentes. En los varones, la LH estimula la síntesis de andrógenos (principalmente la testosterona), los que se requieren para la gametogénesis, conservación de la libido y de las características sexuales secundarias; la FSH es esencial en la espermatogénesis. En la mujer, la FSH estimula la síntesis de estrógenos y la maduración folicular y la LH induce la ovulación y estimula la síntesis de progesterona.

La gonadotropina coriónica se secreta en etapas muy tempranas del embarazo, aún antes de la implantación, se puede detectar en el plasma y la orina materna ya desde 8 a 10 días después de la fecundación

del óvulo. La valoración de su presencia constituye un método rápido e inocuo de detectar el embarazo.

La secreción de FSH y LH por la hipófisis está regulada, de manera positiva, por la hormona hipotalámica GnRh (hormona liberadora de gonadotropinas) y de forma negativa, por las hormonas esteroides gonadales; en las mujeres los estrógenos y la progesterona y en los hombres, la testosterona y el estradiol. Sus efectos se deben, en mayor parte, a la inhibición de la GnRh en el hipotálamo, pero también pueden actuar de manera directa sobre la hipófisis, inhibiendo la liberación de FSH y LH. Existe además otra hormona gonadal que se produce, tanto en los ovarios como en los testículos, la inhibina, que suprime, de manera selectiva, la síntesis de FSH (Fig. 22.5).

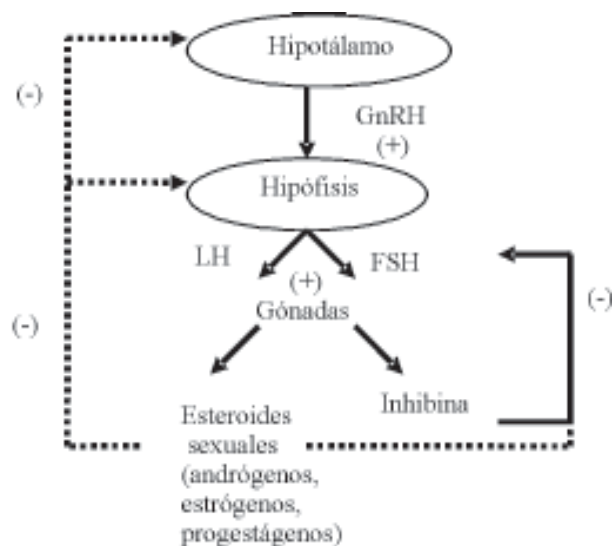


Fig. 22.5. Regulación de la secreción de hormonas gonadotrópicas. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es liberada por el hipotálamo y actúa sobre la adenohipófisis, regulando la síntesis y liberación de ambas gonadotropinas (LH y FSH). Los esteroides gonadales, por retroalimentación negativa, inhiben la liberación de dichas hormonas por la adenohipófisis y el hipotálamo. La inhibina (hormona producida también por las gónadas) inhibe selectivamente la producción de FSH por la hipófisis.

Gonadotropina coriónica

Se obtiene a partir de la orina de embarazadas e imita la acción de la LH.

Indicaciones. Infecundidad, tanto femenina como masculina, especialmente en el hipogonadismo hipogonadotrópico, también se utiliza para inducir el descenso testicular en casos de criptorquidia no consecutiva a bloqueo anatómico.

Presentación. Bulbo 5000 unidades/5 mL.

Vía de administración. Intramuscular.

Dosis. Existen diversos tratamientos, en dependencia del trastorno para el que se vaya a usar, la edad, el peso del paciente y la preferencia del médico.

Precauciones. Puede inducir hiperestimulación ovárica.

Reacciones adversas. Hiperestimulación ovárica: quistes de ovario, dolor abdominal, ascitis, edema pulmonar, hipovolemia, shock y desórdenes tromboembólicos.

Pueden aparecer ginecomastia, cefalea, cansancio, edema, retención hidrosalina, embarazos múltiples, roturas de quistes con hemorragia intraperitoneal.

Interacciones. No se han demostrado.

Contraindicaciones. Embarazo, pubertad precoz, carcinoma prostático.

Hormona folículoestimulante (FSH humana)

Indicaciones. Inducción de la ovulación, en mujeres y en hombres, se utiliza junto a la gonadotropina coriónica para estimular la espermatogénesis en hipogonadismo hipogonadotrópico.

Presentación. Bulbo de 75 unidades.

Vía de administración. Intramuscular.

Dosis. Debe ser individualizada. La dosis inicial recomendada en la mujer es de 75 unidades diarias, por 7 a 12 días, en el hombre, 75 unidades, 3 veces por semana.

Precauciones. Puede inducir hiperestimulación ovárica, este riesgo se incrementa con el uso conjunto de drogas con actividad de hormona luteinizante.

Reacciones adversas. Hiperestimulación ovárica: quistes de ovario, dolor abdominal, ascitis, edema pulmonar, hipovolemia, shock y desórdenes tromboembólicos.

Existe riesgo de embarazos múltiples, roturas de quistes ováricos con hemorragia intraperitoneal.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y reacciones locales en el sitio de inyección.

Interacciones. Administración conjunta de drogas con actividad de hormona luteinizante, incrementa riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Contraindicaciones. Embarazo, sangrado genital anormal, enfermedades malignas relacionadas con trastornos hormonales, síndrome de ovario poliquístico.

Menotropinas

Se obtienen a partir de la orina de mujeres menopáusicas, contienen cantidades casi iguales de FSH y LH.

Indicaciones. Infecundidad femenina y masculina, por disfunción del eje hipotálamo-hipofisario.

Vía de administración. Intramuscular.

Reacciones adversas. Reacciones de hipersensibilidad.

PAE (gonadotropinas)

Valoración

- Interrogar al paciente acerca de hipersensibilidad anterior y el uso de otros fármacos.
- Realizar pruebas de sensibilidad si se sospecha la posibilidad de reacciones secundarias de tipo alérgico.
- Comprobar prescripción.
- Evaluar sitio de inyección.

Intervención

- Preparar la solución una vez que se va a administrar.
- Mantener el resto en frío y bien rotulado.
- Administrar adecuadamente.

Educación paciente-familia

- Alertar que puede aparecer irritación, rash en el sitio de inyección.
- Orientar sobre los posibles efectos adversos que pueden aparecer.
- Orientar que debe notificar inmediatamente al médico ante la aparición de dolor abdominal, náuseas o vómitos.

Evaluación

- Evaluar el efecto terapéutico del medicamento.
- Vigilar la aparición de signos y síntomas de hiperestimulación ovárica y de otros efectos secundarios.

Preparados y aplicaciones terapéuticas de la hormona liberadora de gonadotropina

Existe un preparado sintético de GnRh: el clorhidrato de gonadorelina, que al administrarse de forma pulsátil por vía endovenosa estimula la síntesis y liberación de gonadotropinas, lo que resulta útil en algunos casos y si se administra de forma continua, al cabo de los días provoca bloqueo en la síntesis de estas hormonas por saturación de los receptores hipofisarios, resultando de interés su uso para otros casos. Este

preparado tiene una semivida muy corta, por lo que se ha dejado su uso para pruebas diagnósticas de estimulación, pero existen otros sintéticos análogos, de acción prolongada, para su uso terapéutico; uno de ellos es la *goserelina*.

Goserelina

Indicaciones. Supresión gonadal de producción de hormonas sexuales en neoplasia maligna de próstata, neoplasia avanzada de mama en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas, en endometriosis y fibroma uterino, previa a la cirugía para la reducción endometrial, en el tratamiento de la infertilidad como coadyuvante de las gonadotropinas en la inducción de la ovulación.

Presentación. Ampolleta 10,8 y 3,6 mg.

Vía de administración. Subcutánea.

Reacciones adversas. Las más frecuentes son: trastornos gastrointestinales, cefalea, centelleo, incremento del sangrado menstrual. En el sitio de inyección puede aparecer reacción local (rash, inflamación) y dolor.

Interacciones. El uso concomitante de corticosteroides y/o anticonvulsivantes puede inducir osteoporosis.

Otra terapia hormonal puede alterar la respuesta de la *goserelina*.

Algunos fármacos como espironolactona o levodopa pueden estimular gonadotropinas; otros como fenotiacinas, antagonistas de dopamina, digoxina, hormonas sexuales, pueden inhibir la secreción de gonadotropinas.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad conocida a *goserelina*, embarazo.

Hormonas de la neurohipófisis

Las llamadas hormonas neurohipofisarias son hormonas que se producen en el hipotálamo y se almacenan en la neurohipófisis para su posterior liberación, entre ellas están la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina, principal hormona comprendida en la regulación de los líquidos corporales y la hormona estimulante del músculo uterino, oxitocina. Esta última se estudia en el acápite de estimulantes y relajantes del útero.

Hormona antidiurética (ADH)

La vasopresina actúa, principalmente, en los conductos colectores renales, aumentando la permeabilidad de la membrana celular al agua, favoreciendo el

paso de la misma de modo pasivo al compartimiento extracelular, logrando, de esta forma, que sea reabsorbida la mayor parte del agua que llega al túbulo colector (aproximadamente 15 L/d), quedando un volumen de 1 a 2 L que constituyen la diuresis normal. Esta hormona resulta además, un vasopresor potente, actúa también como neurotransmisor cuyos efectos en el sistema nervioso central incluyen funciones que influyen en la secreción de ACTH, regulación de la temperatura, del sistema cardiovascular, hemostasis, entre otras.

Los principales estímulos para su liberación incluyen el incremento de la osmolalidad plasmática, hipovolemia, hipotensión grave, hipoxia.

El déficit total o parcial de vasopresina produce poliuria y el estado clínico resultante es la diabetes insípida, que puede ser central (verdadera) o nefrótica. La primera se caracteriza por poliuria de baja densidad (se pueden eliminar 10 L o más de orina en 24 h) y la polidipsia compensadora. La segunda, es la que se produce cuando el riñón no responde a la acción de la ADH, resulta ineficaz el tratamiento sustitutivo puesto que las concentraciones de la hormona son normales, estando el defecto en el órgano efector.

En el caso de la diabetes insípida central, una terapéutica sustitutiva adecuada suele aliviar rápidamente los síntomas.

La *desmopresina* es la hormona de este grupo más utilizada.

Presentación. Ampolleta 4 µg/mL.

Gotas nasales 0,1 mg/mL (400 U de acetato de desmopresina).

Vía de administración. Subcutánea, endovenosa, nasal.

Dosis. Por vía nasal: adultos 10 a 40 µg/d; niños de 3 meses a 12 años 5 a 30 µg/d.

Vía s.c. o e.v.: adultos 1-4 µg/d; niños 0,4 µg/d (dosis única o fraccionada).

Reacciones adversas. Cefalea, eventos trombóticos cerebrales y cardiovasculares. TGI (náuseas, cólicos). Otras: eritema local, inflamación, dolor en el sitio de inyección, intoxicación acuosa e hiponatremia, elevación moderada o transitoria de la tensión arterial.

Interacciones. No debe utilizarse conjuntamente con otros agentes presores.

Clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, fludrocortisona, antidepresivos tricíclicos, litio, noradrenalina y alcohol: aumentan sus concentraciones plasmáticas.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a desmopresina.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente sobre el padecimiento de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal, sobre historia de alergia a otros preparados de ADH.
- Indagar sobre el uso de otros fármacos.
- Comprobar que la prescripción sea la adecuada.
- Comprobar tensión arterial del paciente antes de iniciar el tratamiento.

Intervención

- Preparar el medicamento de acuerdo a la vía de administración indicada.
- Chequear tensión arterial.
- Evaluar sitio de inyección, si se utiliza la vía endovenosa (pueden causar necrosis extensa si se produce extravasación).
- Administrar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Educación paciente-familia

- Orientar que debe notificar al médico la aparición de rash, alteraciones en fosas nasales si administración i.n., náuseas, dolores abdominales u otra alteración.
- Orientar que no debe utilizar otros medicamentos sin previa consulta al médico.
- Enseñar cuidadosamente la técnica de administración intranasal, para evitar los efectos adversos por esta vía.

Evaluación

- Evaluar la aparición de complicaciones.
- Comprobar el efecto terapéutico del medicamento.

Hormonas tiroideas

La glándula tiroides es la productora de las hormonas T3 o triyodotironina y T4 o tiroxina, compuestos que contienen yodo con actividad biológica y cuyas funciones son de vital importancia, entre otros factores, porque determinan el desarrollo normal, en especial del sistema nervioso central (SNC) y mantienen el equilibrio metabólico.

Las hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan en grandes cantidades como residuos de aminoácidos que forman la tiroglobulina, proteína que constituye la

mayor parte del coloide folicular del tiroides, cuando es necesario ésta se desintegra, quedando libres las hormonas tiroideas. En los tejidos, una enzima desyodasa se encarga de la conversión de la mayor parte de T4 en T3, que constituye la forma activa.

El hipotiroidismo (conocido como mixedema cuando es grave) es el trastorno más frecuente de la función tiroidea. Es el cuadro clínico resultante del déficit de hormonas tiroideas y puede ser debido a un trastorno: de la glándula tiroidea (hipotiroidismo primario), de la glándula hipofisaria (hipotiroidismo secundario) o del hipotálamo (hipotiroidismo terciario). El hipotiroidismo congénito es el responsable del retraso mental severo y alteraciones en el desarrollo (cretinismo) de quienes lo padecen, es prevenible cuando es diagnosticado y tratado tempranamente.

El hipotiroidismo es tratable al suplir el déficit existente de estas hormonas. Se comenzó utilizando el tiroides desecado de animales, que resultó tener una actividad biológica muy variable, una potencia no uniforme y efectos menos previsibles, por lo que actualmente ha quedado muy limitado su uso, prefiriéndose la administración de dosis sustitutivas o fisiológicas de las hormonas tiroideas purificadas, tratamiento que por lo general, debe mantenerse durante toda la vida.

Tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas

Se cuenta con la levotiroxina sódica, que está compuesta por T4; existe además una combinación de ambas hormonas (T3 y T4), el liolevo b, pero no ha superado el uso de la levotiroxina, que ha resultado ser la más adecuada debido a su potencia constante y acción prolongada.

Presentación y vía de administración. Levotiroxina sódica (T4): tableta 0,1 mg (100 µg).

Aunque existen preparados liofilizados para la administración por vía parenteral, su uso por esta vía resulta excepcional y altamente peligroso, en nuestro cuadro básico de medicamentos contamos con el preparado por vía oral.

Liolevo b: tableta 20 µg. Vía oral.

Dosis

Levotiroxina

Se comienza con una dosis de 0,5 a 2 µg/kg/d, que se va aumentando paulatinamente cada 4 semanas.

Mantenimiento: 100 a 200 µg/d.

Hipotiroidismo congénito: Dosis inicial de 25 µg/d.

Liolevo b

Suele iniciarse el tratamiento con una dosis de 20 µg/d, incrementando gradualmente hasta los 60 µg/d en 2 a 3 dosis, en ocasiones se requieren hasta 100 µg/d.

Farmacocinética. La levotiroxina se absorbe en el intestino delgado del 50 al 80 % de la dosis, aumenta con el estómago vacío y disminuye en presencia de otros medicamentos como complementos de hierro, hidróxido de aluminio, sucralfato y resina de colestiramina.

Reacciones adversas. Cefalea, nerviosismo, excitabilidad, insomnio, taquicardia, palpitaciones, dolor torácico. TGI (diarreas y vómitos). Otras: temblores, debilidad, calambres musculares, intolerancia al calor, irregularidades menstruales.

Interacciones

- La insulina y los hipoglicemiantes orales, aumentan sus necesidades.
- Anticoagulantes: potencia efectos.
- Colestiramina: disminuye su absorción intestinal.
- Difenilhidantoína, carbamazepina, rifampicina (inductores del citocromo P450), aumentan su excreción.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a la hormona tiroidea, tirotoxicosis no tratada, infarto agudo del miocardio, insuficiencia adrenal no tratada.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente acerca de la administración de otros medicamentos.
- Interrogar acerca del padecimiento de otras enfermedades crónicas (se debe utilizar con sumo cuidado en pacientes coronarios); gestación (puede requerir aumento de dosis).
- Obtener toda la información posible sobre la historia de la enfermedad para poder evaluar los resultados.
- Chequear el sitio de administración en caso que sea necesario utilizar la vía parenteral.
- Chequear que la dosis a utilizar sea la adecuada (dosis elevadas pueden desencadenar síntomas de hipertiroidismo).

Intervención

- Administrar el medicamento con el estómago vacío, si es posible, para aumentar su absorción.

Educación paciente-familia

- Orientar que debe ser administrado preferiblemente con el estómago vacío (aumenta la absorción).
- Alertar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar al médico (algunos, como complementos

de hierro, hidróxido de aluminio y resina de colestiramina, disminuyen su absorción).

- Orientar que no se debe interrumpir el tratamiento y ante cualquier situación se debe consultar al médico.

Evaluación

- Ir comprobando los efectos terapéuticos del medicamento, para valorar un posible aumento o disminución de la dosis y mantenerlas cuando se obtengan los resultados deseados.
- Evaluar la posible aparición de efectos adversos.

Liotironina sódica: solución de triyodotironina (T3)

Su uso está limitado, pues se requiere de dosis más frecuentes por la rapidez con que se elimina. Esta droga puede producir aumento transitorio de las concentraciones plasmáticas, lo que aumenta sus efectos indeseables, reservándose su uso para los casos en que se requiere un inicio de acción rápido, como en el coma mixedematoso (síndrome infrecuente que constituye la expresión extrema del hipotiroidismo grave, suele tener una mortalidad de hasta 60 %, incluso con diagnóstico y tratamiento tempranos).

La piedra angular del tratamiento lo conforma el cuidado de sostén (apoyo ventilatorio, restitución de la temperatura, etc.).

Para el apoyo con hormonas tiroideas se recomienda iniciar con levotiroxina por vía endovenosa, 200 a 400 µg/d en las primeras 24 h y una dosis de 50 a 100 mg/d aplicada 24 h más tarde.

En ocasiones, a la dosis inicial de levotiroxina se adiciona liotironina, 10 µg por vía endovenosa cada 8 h.

Las dosis de estos fármacos, en cualquier situación, son ajustadas de acuerdo a la estabilidad hemodinámica del paciente, presencia de cardiopatía, desequilibrio hidroelectrolítico, embarazo, lactancia materna.

Yoduro

Las concentraciones elevadas de yoduro tienen la capacidad de inhibir, de forma transitoria, la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas, pero su acción rápida y eficaz puede ser sumamente importante en el tratamiento de la tirotoxicosis grave. Se aplica en el período preoperatorio, de 7 a 10 días antes de la tiroidectomía, generalmente previo a este se han utilizado fármacos antitiroideos. Es utilizado también para proteger al tiroides contra la precipitación atmosférica de yodo radioactivo después de un accidente nuclear.

Se administra por vía oral, la solución fuerte de yodo (solución de lugol) 3 a 5 gotas, 3 veces al día o solución saturada de yoduro de potasio, 1 a 3 gotas, 3 veces al día.

Reacciones adversas. Sabor metálico, ardor en boca y garganta, molestias en dientes y encías, sialorrea, cefalea, aumento de las secreciones bronquiales, manifestaciones cutáneas, irritación gástrica, diarreas y raramente fiebre y depresión. Estos síntomas suelen desaparecer algunos días después de suspendido el tratamiento.

Yodo radioactivo

El I-123 se utiliza para medios diagnósticos (gammagrafía) por tener una vida media breve, lo que permite una menor exposición del paciente a la radiación. El yoduro de sodio (I-131) es el más utilizado, se encuentra disponible en cápsulas y en solución para la administración por vía oral, la dosis va a diferir para pacientes individuales, teniendo en cuenta el tamaño del tiroides, la captación de yodo por la glándula y su liberación. Ante una dosis eficaz, inhibe la síntesis y liberación de hormonas tiroideas.

Se indica con más frecuencia en pacientes de edad avanzada o con cardiopatías, cuando persiste la enfermedad de Graves después de la tiroidectomía subtotal, cuando no se obtienen los efectos deseados con los fármacos antitiroideos y en pacientes con bocio nodular tóxico.

Contraindicaciones. En niños y pacientes muy jóvenes, por el temor de causar cáncer; en el embarazo, por tener efectos teratógenos.

Fármacos antitiroideos

Los de mayor utilidad clínica son los tioureilenos, pertenecientes a la familia de las tionamidas. Ejemplo de este grupo lo son el propiltiouracilo y el metimazol.

Propiltiouracilo

Actúa inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas y bloquea la conversión periférica de T4 a T3.

Presentación. Tableta 50 mg.

Vía de administración. Oral.

Dosis. Adultos: 100 mg cada 8 h o 150 mg cada 12 h.

Niños: de 6 a 10 años de edad 50 a 150 mg/d y mayores de 10 años 150 a 300 mg/d.

Reacciones adversas. Son de aparición relativamente baja.

Puede aparecer ocasionalmente agranulocitosis, que suele ser la más grave y es reversible al suspender el tratamiento; rash, artralgia, vasculitis, neuropatía periférica, síndrome de tipo lupus.

Raras: hepatitis, necrosis hepática, encefalopatía, anemia aplásica y muerte.

Precauciones. Embarazo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al metimazol.

Metimazol

Presentación. Tableta 5 mg.

Vía de administración. Oral.

Dosis. La dosis puede ir desde 15 hasta 60 mg/d.

Reacciones adversas. Las más frecuentes son: dermatitis, artralgias, náuseas, vómitos, trastornos gastrointestinales, cefalea, prurito, alopecia.

Ocasionales: depresión de la médula ósea, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis, vasculitis, nefritis, alteraciones del gusto.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al fármaco.

Insulina

La insulina es la hormona primaria controladora de la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos). Está compuesta por dos cadenas peptídicas: la A formada por 21 residuos de aminoácidos y la B, por 30; es sintetizada en las células betas de los islotes de Langerhans, en el páncreas, y actúa uniéndose a receptores específicos de insulina, entre los que existe una correlación muy estrecha de la que va a depender su potencia. Tiene un tiempo de vida media de 5 a 6 min en individuos normales y se desintegra principalmente en hígado, riñones y músculos.

La insulina aumenta el consumo de glucosa y favorece la glucogénesis, efectos que disminuyen la glicemia y a su vez, los niveles de esta última controlan la secreción de insulina, así la hiperglicemia estimula su secreción y la hipoglicemia la inhibe.

Aunque la glucosa constituya el principal estímulo para la secreción de insulina, existen otros elementos también capaces de favorecer su liberación, ejemplos de ellos son: la estimulación vagal y los agonistas beta 2 adrenérgicos; asimismo, otros son capaces de suprimirla, como la hipoxia, hipotermia, quemaduras graves, intervenciones quirúrgicas y agonistas alfa 2 adrenérgicos.

El déficit total o parcial de insulina es el responsable de la diabetes mellitus, afección caracterizada por una alteración en el metabolismo de los lípidos, carbohidratos y proteínas, que se manifiesta por: polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso, glucosuria e hiperglicemia.

Tabla 22.1. Preparados y vía de administración de la insulina según el inicio y duración de la acción.

Tipo de insulina	Inicio de la acción	Máximo	Duración	Vía de administración
Simple o regular (aspecto transparente)	30 min	2 a 4 h	6 a 8 h	s.c.-i.m.-i.v.
Semilenta (aspecto turbio)	1 h	2 a 8 h	12 a 16 h	s.c.
Lenta (turbio)	1 a 2 h	6 a 12 h	18 a 24 h	s.c.
NPH (turbio)	1 a 2 h	6 a 12 h	18 a 24 h	s.c.
PZI (turbio)	4 a 6 h	14 a 20 h	24 a 36 h	s.c.
Ultralenta (turbio)	4 a 6 h	16 a 18 h	20 a 36 h	s.c.

Clasificación:

- Diabetes mellitus tipo 1: aparece durante la niñez y en adultos jóvenes, con un déficit total de insulina por alteración en las células betas de los islotes de Langerhans de causa desconocida, aunque se conoce que intervienen factores genéticos, inmunitarios y quizá virales. Requiere del tratamiento sustitutivo de insulina de por vida.
- Diabetes mellitus tipo 2: aparece generalmente en la edad adulta, el déficit de insulina es relativo, la causa fundamental parece ser una resistencia de los receptores a la insulina y solo requiere su administración, en los casos que no resulta posible su control mediante la dieta e hipoglucemiantes orales.

Preparados y vías de administración

Según su origen: desde el descubrimiento de la insulina y su importancia en el tratamiento de la diabetes mellitus, enfermedad cuyo resultado más probable era la muerte, se inició la búsqueda para obtenerla, lográndose extraer de fuentes bovinas y porcinas; sin embargo, en la actualidad, gracias a los avances de la biotecnología y el método ADN recombinante, se puede contar con la insulina humana para uso terapéutico, reemplazando casi totalmente las anteriores, por las múltiples ventajas que ofrece.

Según inicio y duración de la acción:

- Insulina de acción rápida.
- Insulina de acción intermedia.
- Insulina de acción prolongada.

La de acción rápida, llamada también simple o regular, es natural, no modificada, de aspecto transparente y es la única que en caso necesario, se puede administrar por vía endovenosa. Las de acción intermedia o prolongada son modificadas para extender su tiempo de acción, son de aspecto turbio y solo se pueden administrar por vía subcutánea. La insulina zinc protamina y la insulina ultralenta rara vez se utilizan, debido a su acción impredecible y prolongada (tabla 22.1).

Según su concentración: existen preparados de insulina que, por su concentración, se clasifican como U40, U80, U100, esto solo significa que en cada solución existen 40, 80 ó 100 unidades de insulina por cada mililitro de solución. En la actualidad se cuenta con la de U100. Se recomienda usar la jeringuilla de acuerdo a la concentración de insulina a inyectar, en caso de no coincidir el tipo de jeringuilla con el tipo de insulina, se puede solucionar realizando la conversión necesaria mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Tipo de jeringuilla} \times \text{dosis}}{\text{Tipo de insulina}}$$

Lo que sería lo mismo que lo planteado en la tabla 22.2.

Ejemplo: si el médico le indica administrar 10 unidades de insulina U100 al paciente y usted tiene una jeringuilla de U80 ¿cuántas unidades deberá administrarle?

$$\text{Respuesta: } \frac{\text{tipo de jeringuilla} \times \text{dosis}}{\text{Tipo de insulina}} = \frac{80 \times 10}{100} = \frac{800}{100} = 8 \text{ unidades}$$

Según la tabla: la jeringuilla es U80, la insulina U100 y las unidades indicadas 10, toca por tanto, multiplicar $10 \times 0,8$ y el resultado sería igual a 8 unidades.

Tabla 22.2. Conversión de la dosis de insulina según concentración de insulina y tipo de jeringuilla.

Jeringuilla	Concentración de insulina	Multiplicar las unidades indicadas por
U-100	U-100	1
	U-80	1,25
	U-40	2,50
U-80	U-100	0,8
	U-80	1
	U-40	2
U-40	U-100	0,4
	U-80	0,5
	U-40	1

Mecanismo de acción. Se ha establecido que actúa, fijándose a receptores específicos de insulina, en la superficie de la membrana celular, los que tienen actividad tirosinasa.

Farmacocinética. Se administra por vía parenteral, preferiblemente la vía subcutánea, ya que permite prolongar su acción biológica al liberarse de forma más lenta hacia la circulación. También se puede administrar por vía intramuscular (absorción más rápida que por vía s.c.) y endovenosa, pero por estas 2 últimas solo se puede administrar la insulina simple o regular.

Existen factores que modifican la velocidad de absorción de la insulina después de su administración por vía subcutánea:

- Sitio de inyección (pared abdominal, brazos, glúteos, muslos).
- Tipo de insulina.
- Flujo sanguíneo subcutáneo.
- Actividad muscular regional.
- Volumen y concentración de insulina inyectada.

Su desintegración ocurre fundamentalmente en hígado, riñones y músculos.

Acciones de la insulina. La insulina, como se ha mencionado, actúa sobre el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. En la tabla 22.3 se recogen algunas de sus acciones.

Tabla 22.3. Acciones de la insulina sobre el metabolismo de los principios inmediatos.

Metabolismo de los carbohidratos	Metabolismo de los lípidos	Metabolismo de las proteínas
Aumenta la captación de glucosa	Acción lipogénica	Disminuye el catabolismo proteico.
Aumenta la glucogénesis	Acción antilipolítica	Aumenta la síntesis proteica.
Disminuye la glucogenólisis		
Disminuye la gluconeogénesis		
Aumenta la formación de grasa a partir de la glucosa		

Indicaciones de la insulina

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Diabetes mellitus tipo 2, que no se haya controlado con dieta e hipoglicemiantes orales.
- Diabetes mellitus pospancreatectomía.
- Diabetes gestacional: requieren generalmente administración de insulina durante la gestación.

- Coma hiperglicémico no cetósico.
- Perioperatorio de pacientes diabéticos: aumenta el requerimiento insulínico.
- Cetoacidosis diabética: esta suele ser una complicación frecuente en el diabético descompensado o el comienzo clínico de una diabetes y no es más que el estado de descompensación metabólica, que se caracteriza por hiperglicemia, generalmente por encima de 14 mmol/L, acidosis metabólica, cetouria y glucosuria. Como consecuencia del déficit de insulina, se produce el incremento de la glucogénesis, la lipólisis y la cetogénesis; la hiperglicemia resultante producirá hiperosmolaridad y diuresis osmótica y la cetonemia originará acidosis y cetonuria. El cuadro clínico se presenta con vómitos, dolor abdominal, deshidratación, debilidad, aliento cetónico, hiperventilación y puede llegar al coma o la muerte.

La conducta a seguir estará encaminada, principalmente, a corregir la deshidratación y el estado de hiperglicemia. Se utiliza insulina simple o regular, comenzando 2 h después de iniciar la hidratación parenteral, en una dosis de 0,05 unidades/kg de peso/h en enfermos menores de 5 años y 0,1 unidades/kg de peso/h en mayores de 5 años, por vía intravenosa en bolo, infusión continua (bomba) o intramuscular. A las 24 h después de superado el episodio de cetoacidosis y controlado el paciente, se podrá iniciar o restaurar la insulino terapia de base con el esquema que se considere apropiado para mantener su control.

Precauciones. Insuficiencia renal y hepática: requiere ajuste de dosis. Niño y adulto mayor tienen riesgo aumentado de hipoglicemia.

Interacciones. Difenilhidantoína, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos (por disminución de potasio): disminuyen la secreción de insulina.

Adrenalina, glucocorticoides y anticonceptivos orales: disminuyen la eficacia de la insulina.

Betabloqueadores: aumentan riesgo de hipoglicemia, pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia mediados por el sistema nervioso simpático (temblores, palpitaciones, etc.).

Reacciones adversas del tratamiento con insulina. Hipoglicemia: es la más frecuente, puede depender de una dosis inapropiada, desproporción entre el tiempo de administración y la ingestión de alimentos o la superposición de otros factores (insuficiencia renal o hipofisaria, ejercicio en exceso, alcoholismo, drogas).

Los signos y síntomas van apareciendo de acuerdo a la gravedad: sudoración, hambre, parestesias, palpitaciones, temblor, ansiedad, confusión, pérdida del conocimiento, coma.

Alergia y resistencia a la insulina: puede ocurrir como respuesta de sensibilidad a alguno de los agregados de la misma.

Lipoatrofia y lipohipertrofia: la atrofia de la grasa subcutánea en el sitio de inyección se debe a una variedad de reacción inmunitaria a la insulina, esto resulta infrecuente con la insulina humana; se recomienda inyectarla en la periferia de las regiones atróficas con el fin de restaurar el tejido adiposo dañado. La hipertrofia es común en individuos que se inyectan repetidas veces en el mismo sitio, en estos casos se recomienda el uso de otros sitios.

Edema: aparece en algunos pacientes con hiperglicemia o cetoacidosis grave. Desaparece regularmente en el transcurso de varios días a una semana y se atribuye a la retención de sodio y aumento de la permeabilidad capilar.

PAE

Valoración

- Interrogar al paciente sobre el uso de otros medicamentos.
- Interrogar sobre el padecimiento de otras enfermedades.
- Comprobar que la prescripción sea la adecuada.
- Interrogar acerca del último control realizado (benedict, glicemia).
- Interrogar acerca de alergias o resistencia a la insulina.
- Obtener la mayor información sobre la historia de la enfermedad y su control.
- Comprobar que la dosis sea la adecuada.
- Explorar el sitio de inyección.

Intervención

- Comprobar que el vial de insulina tenga la temperatura adecuada, no se debe administrar fría, puede producir reacción tisular.
- Comprobar que corresponda el tipo de insulina con el tipo de jeringuilla, de lo contrario, realizar la conversión necesaria.
- Cargar primero la insulina regular para evitar la contaminación del vial, en caso que sea necesario mezclar insulina de acción prolongada con insulina regular.
- Preparar el medicamento en el momento en que se vaya a administrar, de lo contrario, puede perder propiedades.

- Cumplir con la rotación del sitio de inyección.
- Evitar dar masaje en el sitio de inyección.
- Recordar que solo la insulina regular (aspecto transparente) se puede administrar por vía intravenosa, si requerimos la utilización de esta vía.
- Administrar antes de las comidas, 5 a 10 min en el caso de la de acción rápida, y 45 a 60 min si es de acción intermedia o prolongada.

Educación paciente-familia

- Enseñar al paciente todo lo relacionado con su enfermedad y el tratamiento para lograr un mejor manejo de la misma.
- Instruirlo en cuanto a la relación dieta-ejercicios e insulina.
- Enseñar sobre las insulinas disponibles y educarlo para la autoadministración del medicamento, incluyendo las diferentes formas de preparación, rotación de los sitios de inyección y técnica de administración.
- Educar sobre la conservación de la reserva de insulina en el refrigerador, teniendo en cuenta la fecha de expiración. Si el diabético debe desplazarse con un ambiente muy caluroso, debe llevar el vial de insulina en un termo.
- Enseñar que existe un momento en que la insulina ejerce su acción máxima.
- Indicar que debe ajustar la dosis según los benedict, tal como ha prescrito el médico.
- Indicar que debe guardar la jeringa y aguja siempre en el mismo sitio.
- Orientar que debe disponer de una jeringa adicional.
- Orientar que si utilizan jeringas precargadas, debe cambiar la aguja en cada inyección.
- Educar sobre los síntomas de hipo e hiperglicemia y cómo tratarlos.
- Orientar sobre los posibles efectos adversos de la insulina.
- Orientar que debe llevar, en todo momento, azúcar adicional (terrones, caramelos).
- Enseñar cuidadosamente el funcionamiento de las bombas portátiles de infusión continua, a los pacientes que la utilicen (solo la necesitan un pequeño número de pacientes) y recordar que deben ser controlados periódicamente en un centro especializado.
- Orientar a todo diabético que debe llevar encima un documento donde conste su condición de diabético, dosis de insulina que se administra, nombre, dirección y de ser posible, los datos del médico que lo trata.

Evaluación

- Ir comprobando los efectos terapéuticos del medicamento, valorar la necesidad de aumentar o disminuir la dosis hasta lograr el resultado deseado.
- Evaluar la posible aparición de efectos adversos.

Hipoglicemiantes orales

Los hipoglicemiantes orales son una serie de fármacos que se emplean por vía oral en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, que no es posible controlar con la dieta.

Sulfonilureas

Son derivados de las sulfonamidas, se dividen tradicionalmente en dos generaciones de fármacos. La primera incluye la tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida y la segunda incluye la glibenclamida, glipizida y gliclazida, más potentes que la primera generación.

Mecanismo de acción. Está dado por la estimulación de la liberación de insulina en las células beta de los islotes pancreáticos y la reducción de la depuración de la hormona en el hígado.

Presentación. En nuestro cuadro básico de medicamentos contamos con:

Clorpropamida: tabletas de 250 mg.

Tolbutamida: tabletas de 500 mg.

Glibenclamida: tabletas de 5 mg.

Dosis. Clorpropamida: inicialmente 1 tableta diaria, se puede llegar pero no exceder de 500 mg diarios.

Tolbutamida: inicialmente 1 tableta antes del desayuno, almuerzo y comida, se puede llegar pero no exceder las 6 tabletas diarias.

Glibenclamida: se utiliza en dosis única diaria, se inicia el tratamiento con media tableta (2,5 mg) antes del desayuno y se va aumentando, según necesidad, cada 7 días media tableta, pudiéndose alcanzar un máximo de 15 mg.

Farmacocinética. Se absorben con eficacia por vía oral. Los alimentos pueden reducir su absorción.

Se metabolizan en el hígado y se eliminan por la orina.

Reacciones adversas. Son poco frecuentes, pero pueden aparecer hipoglicemia, reacciones de hipersensibilidad, náuseas, vómitos, anemia aplásica y hemolítica. Pueden provocar efecto del disulfiram cuando se ingieren bebidas alcohólicas.

Precauciones. Deben administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia materna, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática.

Biguanidas

Dentro de este grupo contamos con la metformina, que se ve menos relacionada con la acidosis láctica que suelen producir los fármacos incluidos en esta familia (butformina, fenformina).

La metformina se administra sola o en combinación con una sulfonilurea, en sujetos que muestran poca respuesta a la dieta o a una sulfonilurea sola.

Mecanismo de acción. Este fármaco reduce las cifras de glicemia, por aumento del efecto de la insulina, en los tejidos periféricos, así como por reducción, en el hígado, de la gluconeogénesis.

Presentación. Tabletillas de 850 mg.

Dosis. La dosis diaria máxima recomendada es de 3 g, divididos en 3 dosis con las comidas.

Farmacocinética. Se absorbe en el intestino delgado, se elimina sin cambios por la orina.

Reacciones adversas. Diarreas, náuseas, molestias abdominales, anorexia, sabor metálico. Raras: anemia megaloblástica, acidosis láctica.

Precauciones. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas, su administración con los alimentos reduce los efectos adversos gastrointestinales.

Se excreta por la leche materna.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina.
- Antecedentes de acidosis láctica de cualquier origen.
- Alteraciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca) o respiratorias.
- Desnutrición.
- Insuficiencia renal o hepática.

Inhibidores de la α -glucosidasa

Dentro de este grupo se encuentra la acarbosa, fármaco que al inhibir la enzima α -glucosidasa, reduce la absorción de los carbohidratos y por tanto, el aumento brusco de la glicemia posprandial, tanto en sujetos normales, como en diabéticos (tipo 1 ó tipo 2). Puede originar flatulencia, meteorismo, dolor abdominal, mala absorción; aunque con dosis de 50 a 100 mg, administradas con cada comida, suele tolerarse bien.

Otras hormonas pancreáticas

Glucagón

Es un péptido de cadena única, compuesto de 29 aminoácidos, sintetizado en las células alfa de los islotes pancreáticos. Se obtiene del páncreas bovino y porcino, ya que su secuencia es idéntica a la de la hormona humana. Su secreción está regulada por la glucosa, en primer lugar, que resulta un potente inhibidor. Tiene efecto hiperglicemiante (aumenta la gluconeogénesis y la glucogenólisis), se opone a la acción de la insulina. Este se utiliza para el tratamiento de hipoglucemias graves, rebeldes al tratamiento con glucosa o cuando no es factible su administración por vía endovenosa; también es utilizado en algunas pruebas radiológicas intestinales por su acción inhibitoria sobre el tubo digestivo.

Presentación. Bulbo de 1 mg liofilizado.

Vía de administración. Intramuscular, subcutánea o endovenosa.

Dosis. Niños con peso menor de 20 kg: 0,5 mg, i.m., s.c. o e.v.

Adultos y niños con peso mayor de 20 kg: 1 mg i.m., s.c. o e.v..

Farmacocinética. Tiene una vida media en plasma de 3 a 6 min. Se desintegra de manera extensa en hígado, riñones y plasma, así como en sus sitios de acción.

Reacciones adversas. Las más frecuentes son náuseas y vómitos, aunque pueden aparecer otras como hipersensibilidad, aumento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, hipopotasemia.

Precauciones. Se deben usar con precaución en pacientes con insulinoma, feocromocitoma y diabetes mellitus.

Interacciones. Incrementa los efectos anticoagulantes de la warfarina.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad conocida al glucagón.

Hormonas y fármacos que intervienen en el metabolismo del calcio

El calcio constituye el principal catión bivalente extracelular y resulta esencial para muchos procesos, entre los que podemos citar: la contracción muscular, el mantenimiento de la integridad de la membrana, la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores y la coagulación sanguínea. Su concentración plasmática normal oscila entre 8,5 y 10,4 mg/dL, de-

pende de la absorción intestinal del calcio de la dieta, la excreción renal y el depósito óseo y es regulado por la paratohormona (PTH), la calcitonina y la vitamina D.

La paratohormona se sintetiza en las paratiroides y tiene como función principal conservar constantes las concentraciones plasmáticas de calcio, lo que lleva a cabo aumentando su absorción intestinal, disminuyendo la excreción por la orina, heces, sudor y leche materna y promoviendo la movilización del calcio de los huesos al plasma. Su regulador más potente es el propio calcio, del que, si disminuye su concentración, aumenta la secreción de la hormona y viceversa.

La calcitonina, hormona sintetizada en las células C parafoliculares del tiroides, tiene como función principal reducir los niveles de calcio aumentados, lo que logra disminuyendo la resorción ósea y aumentando la excreción renal de calcio. Esta va a ser regulada también por el propio calcio, del que, si aumenta su concentración plasmática, aumenta la secreción de calcitonina y viceversa.

La vitamina D actúa para mantener la concentración plasmática de calcio adecuada, facilitando su absorción por el intestino delgado, interactuando con la PTH para aumentar la movilización del calcio de los huesos al plasma y disminuir su excreción renal.

Es decir, que el mantenimiento de la homeostasis del calcio es posible si se mantiene un equilibrio entre la PTH, la calcitonina, la vitamina D y un aporte adecuado mediante la dieta.

Trastornos del calcio. Como se ha explicado anteriormente, existen varios factores de los cuales depende la homeostasis del calcio y un desbalance de cualquiera de ellos ocasiona trastornos en dicha concentración. Resultan las alteraciones de las glándulas paratiroides su principal causa. El hipoparatiroidismo aparece generalmente después de intervenciones quirúrgicas en el tiroides o las paratiroides, aunque puede deberse a trastornos genéticos o autoinmunes.

En todas sus variedades aparece la hipocalcemia y sus síntomas acompañantes: parestesias, tetania, laringoespasma, convulsiones en ocasiones, afecciones del músculo liso, taquicardia, en los casos crónicos hay pérdida del pelo, fragilidad ungueal, alteraciones en el esmalte de los dientes, cataratas, alteraciones psíquicas (labilidad emocional, depresión y ansiedad).

Tratamiento de la hipocalcemia

No se utilizan los preparados de PTH, por presentar una vida media muy corta y producir reacciones alérgicas. Si la hipocalcemia es leve, suele resolver

con la administración por vía oral de sales de calcio combinadas con vitamina D.

Entre los medicamentos más utilizados se pueden mencionar: el gluconato de calcio, cloruro de calcio y lactato de calcio.

Presentación. Gluconato de calcio: ampulas al 10 % (1g/10 mL).

Cloruro de calcio: ampulas al 10 % (1g/10 mL).

Lactato de calcio: tabletas de 500 mg.

Vía de administración. El gluconato de calcio se administra por vía endovenosa en el tratamiento de la hipocalcemia aguda, aunque tiene otras indicaciones como el paro cardiorrespiratorio y la hiperpotasemia severa.

El cloruro de calcio se administra por vía endovenosa en el tratamiento de la hipocalcemia, también se puede utilizar para revertir los efectos depresores cardiacos de la hiperpotasemia.

El lactato de calcio se administra por vía oral, se utiliza en el tratamiento de la hipocalcemia crónica, profilaxis de la osteoporosis.

Dosis

Por vía oral:

Niños hasta 3 años de edad: 400 a 800 mg al día y de 4 a 10 años de edad 800 mg al día.

Adultos y adolescentes: 800 a 1200 mg al día.

Embarazo y lactancia materna: 1200 mg al día.

Por vía endovenosa:

El gluconato de calcio para el tratamiento de la hipocalcemia aguda:

Niños: 200 a 500 mg en dosis única, que de ser necesario se puede repetir.

Adultos: 90 mg de 10 a 15 min, que de ser necesario se puede repetir o administrar 4 a 6 g diarios en 1000 mL de dextrosa 5 % en infusión continua.

El Cloruro de calcio en el tratamiento de la hipocalcemia:

Adultos: 0,5 a 1 g cada 1 a 3 días, según la respuesta.

Reacciones adversas. Las más frecuentes son, por vía oral, la constipación y por vía endovenosa, hipotensión, mareo, rubor y/o sensación de calor, arritmias cardiacas, náuseas, vómitos, eritema y dolor en el sitio de administración, necrosis si ocurre extravasación.

Precauciones. Insuficiencia renal crónica, deshidratación o desequilibrio electrolítico por riesgo de hipercalcemia.

Insuficiencia hepática.

De preferencia, por vía oral, se debe tomar aproximadamente una hora después de los alimentos, con un vaso de agua, excepto los pacientes con insuficiencia renal.

Por vía endovenosa, se debe administrar lentamente y en caso de infusión continua, regular estrictamente el goteo.

Contraindicaciones. Litiasis renal, sarcoidosis, hipercalcemia primaria o secundaria.

Interacciones. Vitamina D, estrógenos: aumentan la absorción de calcio.

Antagonistas del calcio: pueden disminuir su efecto.

Alcohol, cafeína, tabaco: pueden disminuir su absorción oral.

Leche o derivados, bicarbonato de sodio: posibilidad de ocasionar el síndrome leche-álcali.

Diuréticos tiazídicos: disminuyen su excreción.

Glucósidos cardiacos intravenosos: incrementan riesgo de arritmias con gluconato de calcio.

PAE

Valoración

- Indagar sobre la causa de la indicación.
- Valorar el grado de hipocalcemia, teniendo en cuenta los síntomas presentes en el paciente.
- Interrogar al paciente en cuanto al padecimiento de neuropatías y cardiopatías.
- Interrogar acerca del uso de agentes digitálicos.
- Chequear que la dosis y la vía de administración sean la adecuada.
- Evaluar el sitio de la administración endovenosa, evitando la extravasación del medicamento

Intervención

- Diluir adecuadamente el medicamento.
- Regular estrictamente la velocidad de administración.
- Monitorear la función cardiovascular.

Educación paciente-familia

- Orientar que debe tomar el medicamento por vía oral, preferentemente una hora después de los alimentos, con un vaso de agua.
- Indicar que debe espaciar las dosis adecuadamente.
- Brindar información sobre los síntomas clínicos de su enfermedad.
- Brindar información sobre los posibles efectos adversos.

Evaluación

- Evaluar la respuesta clínica al tratamiento.
- Evaluar posibles complicaciones del tratamiento.

El hiperparatiroidismo puede ser primario o secundario, el secundario sobreviene como compensación

de la reducción del calcio plasmático y no se relaciona con hipercalcemia.

El hiperparatiroidismo primario es la consecuencia de la hipersecreción de paratohormona, casi siempre debido a un adenoma en una de las paratiroides, apareciendo como resultado una hipercalcemia manifestada por: astenia, constipación, poliuria, deshidratación, insuficiencia renal y en casos severos (14 mg/dL o más) puede producirse parada cardíaca.

Tratamiento de la hipercalcemia

El tratamiento quirúrgico es el definitivo, con la extirpación del adenoma (80 % de los casos) o de la glándula hiperplásica (15 %). En ocasiones, resulta necesario el tratamiento de la hipercalcemia antes del acto quirúrgico o cuando es otra la causa; ejemplo:

- Aporte de líquidos: se utiliza preferiblemente solución salina isotónica de 200 a 250 mL/kg/d, asociado con un diurético del ASA: furosemida a 1 mg/kg cada 6 h.
- Esteroides: son útiles cuando la hipercalcemia se debe a algunas enfermedades malignas o hipervitaminosis D, se usa prednisona de 40 a 80 mg/d o hidrocortisona a 1 mg/kg cada 6 h, lo que reduce la absorción intestinal y posibilita la reabsorción ósea.
- Calcitonina: 10 unidades/kg, intramuscular o endovenoso, cada 4 h. Puede producir reacciones adversas como: náuseas, urticaria, tumefacción de las manos y sensación de calor facial.
- En caso de hipercalcemia severa, se utiliza el etidronato bifosfórico y pamidronato o nitrato de gallium bajo monitorización del calcio sérico. Estos resultan inhibidores potentes de la resorción ósea, desapareciendo la hipercalcemia en el transcurso de varios días, pero su acción persiste durante varias semanas.
- Fosfato sódico: impide la absorción intestinal de calcio, resultando eficaz en el control a corto plazo de las concentraciones de calcio, en los pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Corticoides

En la corteza suprarrenal se producen un grupo de hormonas denominadas corticoides, las que son sintetizadas partiendo del esteroide colesterol (Fig. 22.6), con una fórmula química muy parecida, a los que pequeñas variaciones estructurales le confieren funciones muy diferentes.

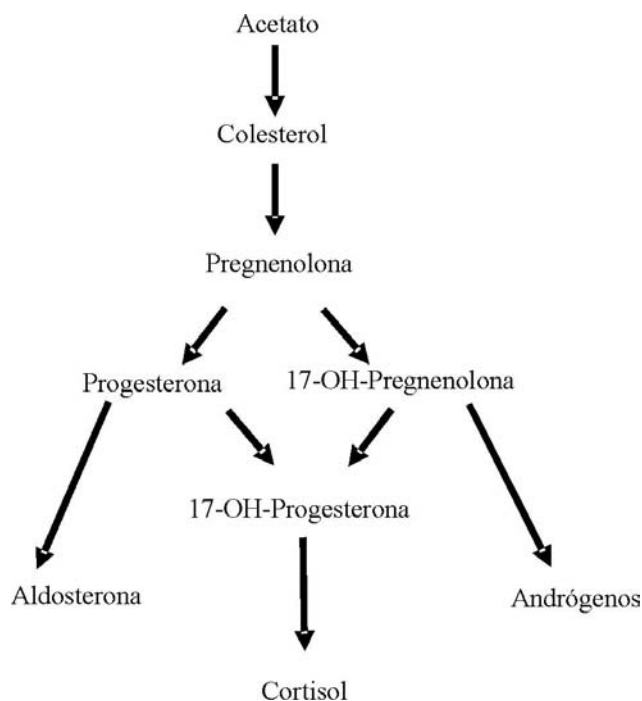


Fig. 22.6. Etapas principales en la síntesis de los esteroides suprarrenales más importantes.

Los corticoides se encuentran divididos en mineralocorticoides y glucocorticoides, atendiendo a sus principales efectos. Los primeros actúan sobre el control de los electrolitos (sodio, potasio y cloruros) de los líquidos extracelulares, mientras que los segundos intervienen en el metabolismo de los glúcidos, aunque además tienen acción sobre el metabolismo de grasas y proteínas.

Se han aislado más de 30 esteroides con actividad glucocorticoide, mineralocorticoide o ambas.

También, en la corteza suprarrenal se producen pequeñas cantidades de andrógenos, cuyos efectos son similares a los de la hormona sexual masculina (testosterona).

Farmacocinética. Son metabolizados en el hígado y se eliminan en forma de metabolitos inactivos por la orina.

Mineralocorticoides: el 95 % de la actividad mineralocorticoide en el organismo está determinada por la aldosterona. Su principal efecto metabólico está encaminado a la retención de agua y sodio en los túmulos renales, con excreción simultánea de potasio, lo que influye en el mantenimiento de la volemia y la tensión arterial.

Su síntesis es regulada por varios factores, entre ellos: concentración de sodio y potasio en el líquido extracelular, el sistema renina-angiotensina y los niveles de ACTH.

Glucocorticoides: el 95 % de la actividad glucocorticoide se debe al cortisol y en menor grado, a la cortisona y corticosterona. Los niveles de glucocorticoides en el organismo son regulados por el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, por un mecanismo de retroalimentación negativa (Fig. 22.1).

Terapéutica con corticosteroides. La hidrocortisona, dentro de los corticoides naturales, es la más utilizada, pero en la actualidad se dispone de otra serie de derivados sintéticos de las hormonas naturales, que al metabolizarse más lentamente en el hígado prolongan su período de acción, por lo que resultan más ventajosos. Estos últimos son más potentes y algunos tienen actividad glucocorticoide o mineralocorticoide casi exclusiva.

Se pueden utilizar, según el tipo de preparado, por vía oral, intramuscular, intravenosa, inhalatoria, oftálmico, rectal, tópico, etc. (tabla 22.4).

Tabla 22.4. Presentación y vías de administración de los esteroides disponibles.

Preparado	Presentación	Vía de administración
Hidrocortisona succinato sódico	Bulbo 100 mg Bulbo 500 mg	e.v., i.m., intraarticular
Prednisolona	Bulbo 20 mg/5 mL Bulbo 60 mg/5 mL Tab. 20 mg	e.v., i.m., intraarticular oral
Metilprednisolona succinato	Bulbo 500 mg Amp. 40 mg/2 mL	e.v., i.m.
Prednisona	Tab. 5 mg	Oral
Fludrocortisona acetato	Tab. 0,1 mg	Oral
Betametasona acetato	Amp. 4 mg/mL	e.v., i.m.
Cortisona acetato	Tab. 25 mg	Oral
Dexametasona	Bulbo 4 mg/mL Tableta 0,75 mg	e.v., i.m., Oral
Triamcinolona acetónido	Bulbo 40 mg/5 mL	i.m. intraarticular intradérmica

Enfermedades endocrinas

Los corticoides son útiles en el tratamiento de enfermedades endocrinas que cursan con una insuficiente producción de los mismos. Dichas enfermedades pue-

den ser provocadas por alteraciones estructurales o funcionales de la corteza suprarrenal o secundarias a alteraciones del hipotálamo adenohipófisis. Ambas formas pueden ser agudas o crónicas.

Insuficiencia suprarrenal aguda: la principal causa es la supresión repentina, después de dosis altas o tratamientos prolongados con glucocorticoides, aunque también puede verse en infecciones (por meningococo), hemorragias y otras.

El tratamiento está encaminado a tratar la causa apropiadamente y además, el suministro inmediato de solución de cloruro de sodio, dextrosa e hidrocortisona.

Insuficiencia suprarrenal crónica primaria: es debida fundamentalmente a lesiones quirúrgicas suprarrenales, lesiones destructivas de la corteza y causas inmunológicas. La forma más frecuente es la enfermedad de Addison, que se caracteriza por hiperpigmentación de piel y mucosas, adelgazamiento, hipotensión y astenia.

El tratamiento consiste en la administración diaria de glucocorticoide (ej. hidrocortisona), en dosis divididas, y un mineralocorticoide (ej. acetato de fludrocortisona).

Insuficiencia suprarrenal crónica secundaria: se origina por disfunción hipofisaria o hipotalámica. Se presenta, casi siempre, de forma más insidiosa, la hipoglicemia es la causa más frecuente de síntomas.

El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides es igual al de la forma crónica primaria y los mineralocorticoides generalmente no se utilizan, ya que la zona glomerular suele estar preservada.

Enfermedades no endocrinas

En diversas afecciones no endocrinas suelen utilizarse los glucocorticoides a dosis que superan sus acciones fisiológicas, lográndose su efecto farmacológico. Con estas dosis aparecen una serie de efectos, algunos beneficiosos y otros perjudiciales, lo que debe tenerse en cuenta al utilizarlos.

Algunos efectos de los glucocorticoides a dosis farmacológicas

- Efecto antiinflamatorio: ejercen una serie de acciones que tienden a disminuir el proceso inflamatorio, entre estas su capacidad para estabilizar las membranas lisosómicas dificultando la liberación de muchas de las sustancias producidas por las células dañadas y que van a ser las generadoras de la reacción inflamatoria. La disminución notoria de

la respuesta inflamatoria producida por los glucocorticoides posee una gran utilidad clínica en muchas afecciones donde la inflamación no cumple ningún fin defensivo y resulta perjudicial para los tejidos en que aparece.

- Efectos sobre la inmunidad: las altas dosis de glucocorticoides producen una disminución rápida y transitoria del número de eosinófilos y linfocitos en sangre, atrofia importante del tejido linfoide con disminución de las células T y de anticuerpos, teniendo un efecto inmunosupresor.
- Efectos sobre la alergia: bloquean la respuesta inflamatoria a reacciones alérgicas, de la misma manera que bloquean otros tipos de respuesta inflamatoria y aunque pueden disminuir la capacidad de unión del antígeno con el anticuerpo, algunos efectos secundarios de la reacción alérgica pueden ocurrir igual que antes; no obstante, como la respuesta inflamatoria es la responsable de los efectos más graves y a veces mortales de la reacción alérgica, la administración de glucocorticoides puede salvar la vida ante reacciones de anafilaxia.

Indicaciones clínicas de los glucocorticoides a dosis farmacológicas

- Enfermedades reumáticas: son de gran utilidad en la terapéutica antiinflamatoria de enfermedades reumáticas graves (lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide grave y otras). Se debe tratar de utilizar una dosis inicial suficiente para suprimir la enfermedad con rapidez y minimizar el daño tisular.
- La prednisona a 1 mg/kg/d, es la más utilizada y se debe ir disminuyendo la dosis hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. En la artritis reumatoide su uso está justificado cuando no se obtenga respuesta con antiinflamatorios no esteroideos y fisioterapia.
- Nefropatías: constituye el tratamiento de elección, tanto en niños como en adultos. La prednisona de 1 a 2 mg/kg/d durante 6 semanas, disminuyendo la dosis progresiva y gradualmente en el transcurso de 6 a 8 semanas.
- Asma y otros cuadros alérgicos: estos son de uso frecuente en el asma bronquial, en los casos leves o moderados se usa por vía oral o inhalatoria, mientras que la vía parenteral se reserva para casos más severos.

- En pacientes tratados con esteroides inhalados (beclometasona y budesonida) es posible reducir los requerimientos por vía oral o reemplazarlos por completo, reduciendo así los efectos adversos de estos últimos. En reacciones alérgicas graves se indica su uso por vía endovenosa.
- Enfermedades oculares: resultan útiles para suprimir la inflamación del ojo y preservar la visión, si son utilizados en forma apropiada. Se administran por vía local en conjuntivitis, escleritis, uveítis y otras.
- Enfermedades cutáneas: se dispone de una gran variedad de preparados muy eficaces para tratar afecciones tales como: eccema, eritema, psoriasis, pénfigo y otras dermatitis graves, en aplicaciones tópicas o por vía sistémica.
- Enfermedades del tubo digestivo: se utilizan en enfermedades inflamatorias crónicas como la colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.
- Enfermedades autoinmunitarias: en las hepatitis crónicas autoinmunitarias, algunas anemias hemolíticas, las vasculitis y la esclerodermia. Se utiliza principalmente prednisona a 1 mg/kg/d.
- Trasplantes de órganos: en estos casos se utilizan solos o en combinación con otros inmunosupresores, para evitar el rechazo. Se utilizan dosis elevadas de prednisona o prednisolona en el momento quirúrgico y luego se utilizan dosis más bajas de mantenimiento.
- Leucemia linfocítica aguda y linfomas: en estos casos se utilizan por su efecto antilinfocítico.

Otras indicaciones: en algunas afecciones hepáticas, en algunos tipos de edema cerebral, sarcoidosis, sepsis y otros, se han utilizado los esteroides no sin cierta controversia.

Efectos adversos por el uso prolongado de glucocorticoides en dosis suprafisiológicas. Cataratas, acné, hirsutismo, hipertensión arterial, atrofia de las cápsulas suprarrenales. TGI (gastritis, úlcera, sangrado digestivo), miopatías, osteoporosis. Otras: alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico, edema, depresión inmunológica, hiperglicemia, alteraciones conductuales, alteraciones en el crecimiento, alteraciones en la redistribución de la grasa corporal.

Supresión del tratamiento con glucocorticoides. La supresión del tratamiento con glucocorticoides puede conllevar a diversas situaciones, entre ellas, el agravamiento de la afección para la cual fue prescri-

to. Su administración prolongada, en dosis supresora, inhibe la producción de ACTH y CRH, a nivel de la hipófisis y el hipotálamo respectivamente, lo que trae como consecuencia que la corteza suprarrenal se atrofia y si a esto se suma la supresión del aporte exógeno de esteroides, en el paciente quedan suprimidos los mismos y se genera, por tanto, una situación que puede ser mortal para el paciente (insuficiencia suprarrenal iatrogénica). Con tratamiento adecuado, muchos pacientes se recuperan en el transcurso de varias semanas a meses, aunque algunos necesitan hasta un año o más. Inicialmente a la supresión pueden aparecer otros síntomas como cefalea, fiebre, malestar general, anorexia, artralgias, mialgias, dolor abdominal, náuseas, vómitos y de no controlarse el cuadro, se puede llegar a la muerte.

El tratamiento consiste en la administración, lo antes posible, de glucocorticoides y tratar las complicaciones. Pasará un tiempo para que la corteza vuelva a producir sus propias hormonas, por lo que es preciso, durante este tiempo, un tratamiento sustitutivo. Es necesario que se conozcan las complicaciones de la suspensión brusca del tratamiento y cuando se retire, hacerlo de forma gradual para evitar la insuficiencia suprarrenal aguda.

PAE

Valoración

- Obtener información acerca de la última vez que el paciente usó esteroides.
- Conocer los síntomas presentes en el paciente para poder evaluar los resultados del tratamiento.
- Interrogar acerca de otros padecimientos.
- Interrogar sobre el uso de otros fármacos.
- Chequear que la dosis sea la adecuada.
- Comprobar la vía de administración.

Intervención

- Preparar el medicamento de acuerdo a la vía por la que se vaya a administrar.
- Administrar adecuadamente por la vía indicada.

Educación paciente-familia

- Instruir acerca de las complicaciones que pueden aparecer por la suspensión brusca del tratamiento, así como la importancia de la disminución gradual de los mismos.
- Orientar sobre los posibles efectos adversos que pueden aparecer.
- Orientar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar al médico.

- Señalar que debe notificar al médico la aparición de cualquier síntoma que le cause alarma.

Evaluación

- Evaluar los efectos terapéuticos del medicamento.
- Evaluar la aparición de efectos secundarios.
- Sugerir al médico reajuste de dosis en caso que le parezca necesario.
- Notificar inmediatamente al médico en caso de detección de complicaciones.

Andrógenos

Los andrógenos son hormonas masculinas, la más importante es la testosterona y es sintetizada por las células de Leydig en los testículos; en ovarios y corteza suprarrenal se sintetiza una pequeña cantidad de andrógenos y precursores, que pueden llegar a convertirse en testosterona en los tejidos periféricos.

Tienen diversas funciones de acuerdo a la etapa de la vida:

- Fase de desarrollo embrionario: inducen la diferenciación fenotípica masculina.
- Etapa neonatal: se vincula su aumento con etapas de desarrollo del sistema nervioso central.
- Pubertad: aumentan notablemente, estimulan el crecimiento, son los responsables del desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, intervienen en la espermatogénesis y maduración de los espermatozoides; estimulan el crecimiento de las glándulas sebáceas, siendo los responsables de la aparición del acné, su aumento se mantiene durante toda la vida sexual adulta y comienza a declinar con la vejez.

Otras funciones: tienen efectos anabólicos, favorecen la síntesis proteica, estimulan la eritropoyesis.

Para el tratamiento sustitutivo de los mismos existen fármacos como la metiltestosterona y la mesterolona para su administración oral (por esta vía se inactivan rápidamente) y el propionato, cipionato y enantato de testosterona, para la administración intramuscular.

Algunas indicaciones de los andrógenos:

- Hipogonadismo: es el resultado del fracaso de los testículos para secretar andrógenos, se caracteriza por el retraso de los cambios que se producen en la pubertad.
- Edema angioneurótico hereditario: se utiliza danazol (andrógeno débil) por vía oral. Se cree que la

eficacia se deba a su acción secundaria sobre la función hepática.

- Cáncer de mamas: en algunos casos la testosterona muestra efecto paliativo. Está contraindicado su uso en el cáncer de mamas en hombres.
- Osteoporosis: es eficaz en la osteoporosis por déficit de andrógenos.

Enantato de testosterona

Presentación. Ampolleta de 25 mg/mL.

Ampolleta de 100 mg/mL de depósito.

Vía de administración. Intramuscular.

Dosis. Hipogonadismo primario o secundario: se inicia el tratamiento con 400 mg intramuscular profundo la primera semana, luego se administra la misma dosis una o dos veces por semana y se utiliza una dosis de mantenimiento de 200 a 400 mg cada 4 semanas.

En pacientes con pubertad tardía, sin haberse establecido el diagnóstico, se utiliza tratamiento con 100 mg como máximo al mes, por 4 a 6 semanas, descansando un lapso de tiempo parecido para verificar los resultados: aumento del tamaño de los testículos y aparición de otros caracteres sexuales masculinos.

En el cáncer de mamas se usan las mismas dosis que en el hipogonadismo, manteniendo el tratamiento por 3 semanas como mínimo, discontinuándose si progresa la enfermedad o aparecen signos de virilización.

Reacciones adversas. Efectos virilizantes: es el más importante, se manifiesta en la mujer por la aparición de acné, vello facial, enronquecimiento de la voz, desarrollo de la musculatura, calvicie, hipertrofia del clítoris. En tratamientos prolongados, muchos de estos efectos son irreversibles y en otros casos, al suprimir el tratamiento, los síntomas disminuyen gradualmente.

En niños puede aparecer virilización profunda, aceleración del crecimiento con cierre precoz de las epífisis, dando como resultado final una baja talla.

Efectos feminizantes: en varones puede aparecer ginecomastia, por la conversión de estos en estrógenos.

Efectos tóxicos: pueden aparecer edema, toxicidad hepática con ictericia, adenocarcinoma.

Precauciones. Insuficiencia renal y hepática (en esta última se debe evitar su uso por disminución de la biotransformación y aumento del riesgo de efectos adversos).

Se deben usar con precaución en niños, por probable cierre precoz de epífisis.

En adultos mayores aumenta riesgo de hiperplasia prostática.

En paciente diabético riesgo de hipoglicemia.

Insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, IMA: exacerbación por efectos hipercolesterolémicos.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad conocida a testosterona o esteroides anabólicos, embarazo, lactancia materna, carcinoma de mama o de próstata en el hombre.

Interacciones. Glucocorticoides: aumenta riesgo de edema, puede favorecer el desarrollo de acné.

Anticoagulantes cumarínicos: aumenta efectos anticoagulantes.

PAE

Valoración

- Valorar el estado del paciente antes de comenzar el tratamiento.
- Interrogar acerca de alteraciones asociadas a la administración de andrógenos.
- Interrogar sobre el uso de otros fármacos, padecimiento de enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus.
- Comprobar si han sido valoradas las funciones hepática y renal.
- Verificar que la dosis sea la adecuada.
- Evaluar sitio de inyección intramuscular.

Intervención

- Preparar el medicamento adecuadamente.
- Administrar de forma profunda en el tejido muscular.

Educación paciente-familia

- Señalar que debe notificar al médico la aparición de cualquier síntoma que le cause alarma.
- Orientar que debe asistir a todas las consultas de seguimiento médico.
- Orientar que no debe utilizar el medicamento con otros fines, ni alterar la dosis indicada por su médico.
- Instruir acerca de las posibles reacciones secundarias.

Evaluación

- Evaluar los resultados terapéuticos.
- Notificar inmediatamente al médico en caso de detección de complicaciones.

Antiandrógenos

Pueden ser útiles en ocasiones que interesa disminuir síndromes virilizantes en la mujer, pubertad pre-

coz en niños, en el cáncer de próstata. Se utilizan algunos andrógenos débiles como el danazol, que por mecanismo de retroalimentación bloquea la síntesis de gonadotropinas y disminuye la síntesis de testosterona secundariamente.

Algunos antimicóticos, como el ketoconazol, tienen capacidad para bloquear enzimas que participan en la biosíntesis de hormonas esteroides, resultando útiles en algunos pacientes con cáncer de próstata, pero queda limitada su utilidad por sus efectos adversos y la acción breve.

La espironolactona actúa como un inhibidor débil de la unión de los andrógenos a su receptor y bloquea la biosíntesis de andrógenos, resultando útil en algunas mujeres con hirsutismo, generalmente para este tipo de tratamiento se administra junto a un anticonceptivo oral por su tendencia a causar metrorragia.

El acetato de ciproterona, al igual que la flutamida, constituyen potentes antagonistas de los receptores de andrógenos, estos se utilizan en ocasiones para tratar síndromes virilizantes, hiperplasia y carcinoma prostático.

Danazol

Presentación. Cápsula 200 mg.

Vía de administración. Oral.

Reacciones adversas. Trastornos gastrointestinales, efectos androgénicos, trastornos menstruales, nerviosismo, cefalea, disminución de la espermatogénesis, disfunción hepática, fenómenos tromboembólicos, vaginitis, alteraciones de la libido.

Precauciones. Debe estar excluida la posibilidad de carcinoma de mama antes de iniciar el tratamiento.

Vigilar signos de hipertensión intracraneal, la función hepática y las cifras de colesterol.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia materna, alteración de la función hepática, renal o cardíaca, sangrado genital no diagnosticado.

Interacciones. Aumenta los niveles de carbamazepina en sangre. Con warfarina aumenta el tiempo de protrombina.

Ciproterona

Presentación. Tableta 50 mg.

Vía de administración. Oral.

Reacciones adversas. En hombres, disminución de la espermatogénesis y del volumen de las eyaculaciones, ginecomastia.

Pueden presentarse otras como sedación, cansancio, depresión, alteración de la función hepática, anemia, fenómenos tromboembólicos.

Precauciones. Se debe retirar si aparece hepatotoxicidad.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia materna, hepatopatías, tromboembolismo.

Interacciones. Alcohol: disminuye su efectividad.

Puede modificar requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales.

Flutamida

Presentación. Tabletas de 90 y 250 mg.

Vía de administración. Oral.

Reacciones adversas. Vómitos, diarreas, aumento del apetito, cefalea, mareos, ginecomastia, galactorrea, disminución de la libido, la hepatotoxicidad, incluyendo la insuficiencia hepática progresiva, en ocasiones limita su uso.

Precauciones. Evaluar función hepática.

Orientar al paciente que no debe interrumpir el tratamiento sin consultar al médico.

Contraindicaciones. Daño hepático severo, embarazo, hipersensibilidad a la flutamida.

Relación con el PAE (antiandrógenos)

Valoración

- Verificar que se haya valorado la función hepática, cifras de colesterol.
- Interrogar al paciente sobre padecimientos de trastornos hepáticos o cardíacos.
- Verificar que quede excluida la posibilidad de carcinoma de mama o de embarazo, antes de iniciar el tratamiento.
- Interrogar sobre el uso de otros medicamentos.
- Comprobar la dosis.

Intervención

- Administrar el medicamento en el horario indicado.
- Orientar al paciente o su familiar en relación al uso de estos fármacos.

Educación paciente-familia

- Orientar que no debe abandonar el tratamiento sin consultar al médico.
- Orientar sobre la importancia de realizar determinados complementarios.
- Indicar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar al médico.

- Indicar que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- Señalar, en caso del uso de ciproterona, que la deben conservar protegida de la luz y que se debe tomar después de las comidas.
- Orientar sobre los posibles efectos adversos.
- Orientar que debe notificar al médico la aparición de alguno de los efectos adversos u otro signo que le cause alarma.

Evaluación

- Evaluar la respuesta terapéutica.
- Detectar posibles efectos adversos.

Estrógenos y progestágenos

Los estrógenos y los progestágenos son hormonas endógenas, cuyos efectos farmacológicos reflejan en gran parte sus acciones fisiológicas.

Los estrógenos inducen los cambios puberales en las niñas, la aparición de los caracteres sexuales secundarios femeninos, el crecimiento y desarrollo de la vagina, trompas de falopio, el crecimiento de las mamas, de los huesos largos y la culminación de éste mediante la fusión de las epífisis. La progesterona tiene participación secundaria en estos cambios, tiene gran importancia en la conservación del embarazo y tanto ella, como los estrógenos, participan en el control de la ovulación, preparación cíclica de las vías reproductoras e influyen en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos.

Ambos tipos de hormonas se emplean de forma natural o como derivados sintéticos con fines terapéuticos.

Estrógenos

Los estrógenos se sintetizan en los folículos ováricos bajo el estímulo, primero de la FSH y luego, de la LH, la placenta también los sintetiza. El más importante es el estradiol, parte de él se transforma en estrona y estriol en los tejidos, estos últimos son menos potentes.

El estradiol no se utiliza por vía oral con frecuencia por el extenso metabolismo hepático, aunque existen preparados que contienen estrógenos conjugados que permiten su absorción a través del epitelio intestinal. Existen preparados de estradiol depósito para la administración por vía intramuscular, que puede absorberse durante varias semanas después de una inyección

única. También existe un preparado de estrógenos conjugados para uso tópico (crema vaginal).

Se cuenta, además, con otros preparados sintéticos que no son esteroides, pero tienen actividad estrogénica, como el dietilestilbestrol.

Indicaciones

- Hipogonadismo femenino: existen determinadas situaciones en que no ocurre el desarrollo ovárico ni los cambios puberales, en estos casos el tratamiento con estrógenos, en el momento adecuado, los propicia.
- Síndrome menopáusico: la terapéutica sustitutiva, en estos casos puede aliviar las diferentes alteraciones que suelen presentarse; retrasa la aparición de osteoporosis, alivia los síntomas vasomotores (sofocos, parestesias, escalofríos), disminuye la incidencia de arteriopatía coronaria, retrasa la atrofia urogenital. Se utiliza estradiol combinado con un progestágeno por vía oral.
- Amenorrea: se utilizan asociados a un progestágeno.
- Cáncer de próstata: en los casos dependientes de la testosterona, ha tenido importancia la terapéutica estrogénica por su capacidad de disminuir la síntesis de testosterona al inhibir la secreción hipofisaria de LH.

Presentación y vía de administración. Estradiol benzoato: ampolla 1 mg y 5 mg/mL. Vía intramuscular profunda.

Estradiol depósito: ampolla 10 mg/mL. Vía intramuscular profunda.

Estrógenos conjugados: tableta 0,625 mg vía oral, crema vaginal por 25 g vía intravaginal.

Dietilestilbestrol: tableta 1 mg. Vía oral.

Efectos adversos. Utilizados en dosis sustitutivas no han demostrado efectos secundarios, excepto si se prolonga su uso, como el caso de tratamientos prolongados en el síndrome menopáusico, que se relaciona con la aparición de carcinoma endometrial; este riesgo disminuye al suspenderse el tratamiento o cuando se asocia con un progestágeno. Se valora un aumento en el riesgo de cáncer de mamas, lo que no disminuye asociando el progestágeno.

Utilizados en dosis mayores pueden producir náuseas, vómitos, migraña intensa, es posible que reactiven o exacerben endometriosis, hipersensibilidad de las mamas, incremento de la tensión arterial, intolerancia a la glucosa, irritación vaginal (crema vaginal).

El dietilestilbestrol utilizado en varones para tratar cáncer de próstata, produce ginecomastia y otros efectos feminizantes.

Precauciones

- Detener su administración 4 semanas previas a procedimientos quirúrgicos.
- Pacientes con predisposición al tromboembolismo.
- Evitar en mujeres con sangramiento vaginal no diagnosticado.
- Antecedentes de nódulos mamarios, fibromiomas uterinos.
- Diabetes mellitus, HTA, asma, epilepsia.

Contraindicaciones

- Está contraindicado su uso en mujeres durante el embarazo, pues se ha demostrado que en embriones femeninos, existe alto riesgo de padecer carcinoma vaginal y anomalías en el desarrollo del útero y trompas.
- Lactancia materna.
- Enfermedad hepática activa.
- Insuficiencia cardíaca, enfermedades tromboembólicas.
- Hipersensibilidad al estradiol.

PAE

Valoración

- Interrogar acerca de hipersensibilidad a estrógenos.
- Chequear T.A. y glicemia antes de comenzar el tratamiento.
- Interrogar sobre el padecimiento de otras enfermedades.
- Verificar que se haya evaluado función hepática.
- Realizar citología, mamografía.
- Comprobar que la dosis sea la adecuada.
- Evaluar sitio de inyección intramuscular.

Intervención

- Chequear T.A. periódicamente.
- Realizar glicemia.
- Administrar profundamente, si se utiliza la vía intramuscular.

Educación paciente-familia

- Alertar acerca de la importancia del seguimiento médico.
- Orientar que puede aliviar las náuseas tomando los estrógenos con alimentos.
- Indicar que debe notificar la aparición de cefalea, visión borrosa u otros síntomas.

- Orientar que debe suspender el tratamiento si existe sospecha de embarazo y consultar al médico.
- Orientar sobre la aparición de posibles efectos adversos.
- Indicar que debe chequearse la T.A sistemáticamente.

Evaluación

- Reportar la detección de efectos secundarios al tratamiento en el paciente.
- Evaluar la respuesta al tratamiento.

Fármacos antiestrógenos

Los más utilizados son el clomifeno y el tamoxifeno, que bloquean de forma competitiva la unión del estradiol a su receptor, impidiendo su acción sobre los tejidos. Son utilizados para tratar cáncer mamario y esterilidad femenina debido a exceso de estrógenos. Existe un grupo de fármacos que bloquean la producción de gonadotropinas, como el danazol y otros análogos de la gonadorelina, que inhiben también la producción de estrógenos.

Clomifeno

Presentación. Tableta 50 mg.

Vía de administración. Oral.

Reacciones adversas. Las más frecuentes son el dolor abdominal y pélvico, náuseas, vómitos, cefalea, ganancia de peso, sangrado uterino anormal, poliuria, síntomas menopáusicos.

Precauciones

- Se debe realizar una evaluación ginecológica previa al tratamiento.
- Función hepática disminuida.
- Lactancia materna.
- Quistes o aumento de tamaño de ovarios.
- Sangrado uterino anormal.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al clomifeno, adenoma hipofisario, embarazo.

Tamoxifeno

Presentación. Tabletas de 20 y 30 mg.

Vía de administración. Oral.

Reacciones adversas. Las más frecuentes son rubor, náuseas y vómitos.

Precauciones. Se ha observado leucopenia, asociada con anemia y trombocitopenia.

Contraindicaciones. Embarazo, hipersensibilidad a tamoxifeno, riesgo de tromboembolismo.

Interacciones. Anticoagulantes cumarínicos: aumenta riesgo de hemorragia.

Progestágenos

El progestágeno natural más importante es la progesterona, esta es secretada por los ovarios a partir del cuerpo amarillo durante la segunda mitad del ciclo menstrual; su formación a partir de precursores esteroides ocurre en ovarios, testículos, corteza suprarrenal y placenta. En nuestro medio contamos con preparados de progesterona para la administración por vía intramuscular y medroxiprogesterona para la administración por vía oral e intramuscular.

Indicaciones. Combinados con estrógenos, para la terapia sustitutiva posmenopáusica y solos o combinados con estrógenos, como anticonceptivos orales. Son utilizados también en algunos casos de dismenorrea, endometriosis, hirsutismo, hemorragia uterina, carcinoma renal, mamario y endometrial.

Presentación y vías de administración. Progesterona: ampulas 25, 50, 250 mg/mL.

Medroxiprogesterona: tab. 5 mg, bulbo 50 mg/mL.

Reacciones adversas. Utilizados en el primer trimestre del embarazo pueden producir virilización del feto, cardiopatías, deformidades genitales.

Otras: trastornos gastrointestinales, cefalea, distensión abdominal, aumento del apetito y del peso, retención hídrica, galactorrea, nerviosismo, depresión, insomnio, somnolencia, urticaria, acné, hirsutismo.

Precauciones. En el embarazo se debe evitar su uso en los primeros estadios, a menos que la paciente tenga déficit de progesterona.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o cardiovascular (pueden causar retención hídrica), epilepsia, migraña, asma.

Contraindicaciones. Sangrado vaginal no diagnosticado, insuficiencia hepática, cáncer de mama, a menos que forme parte de la terapia, abortos incompletos.

PAE

Valoración

- Velar porque se realice el chequeo médico correspondiente antes de iniciar el tratamiento.
- Valorar el estado del paciente antes de iniciar el mismo.
- Chequear el sitio de inyección intramuscular.
- Comprobar que la dosis sea la adecuada.

Intervención

- Preparar adecuadamente el medicamento para la administración por vía intramuscular.

- Brindar educación sanitaria al paciente o la familia en relación al tratamiento.

Educación paciente-familia.

- Señalar la importancia de asistir a las consultas programadas por el médico.
- Brindar información sobre el régimen terapéutico y cerciorarnos de que haya comprendido el tratamiento.
- Señalar que debe cumplir con el régimen terapéutico, según la indicación médica.
- Orientar sobre la posible aparición de efectos adversos.
- Orientar que debe notificar la aparición de efectos secundarios, como hemorragias vaginales, amenorrea u otras.
- Indicar que debe suspender el tratamiento en caso de embarazo y consultar al médico.

Evaluación

- Evaluar la respuesta al tratamiento.
- Evaluar la aparición de posibles efectos adversos.

Fármacos antiprogestágenos

El mifepristone tiene un potente efecto antiprogestágeno, actúa como antagonista competitivo de los receptores de la progesterona.

Su principal uso es para la inducción del aborto durante el primer trimestre del embarazo. Se utiliza una dosis única, por vía oral, de 600 mg y 48 h después, se administra una prostaglandina (sulprostone por vía i.m., gemeprost por vía intravaginal o misoprostol por vía oral) para aumentar las contracciones miométricas y asegurar la expulsión. Rara vez genera efectos adversos en dosis única, por lo que resulta el método abortivo de elección en muchos países. Se ha proporcionado como anticonceptivo poscoito, una dosis única de 600 mg por vía oral dentro de las 72 h siguientes al acto, ya que de esta forma previene la implantación. Otros usos incluyen las inducciones del trabajo de parto después de la muerte fetal, el tratamiento de endometriosis, leiomiomas y cáncer mamario.

Anticonceptivos hormonales

Entre 1929 y 1934 se identificaron los primeros estrógenos y la progesterona, tiempo después se lograron obtener sustancias sintéticas y semisintéticas,

con efectos biológicos similares al de estas hormonas, utilizándose ampliamente con diversos fines, entre ellos los más frecuentes son la hormonoterapia de restitución en posmenopáusicas y la anticoncepción.

Principales acciones

- Inhibición de la ovulación: es la más importante; los estrógenos inhiben la liberación de GnRh al actuar sobre el hipotálamo y los progestágenos impiden el pico de LH a la mitad del ciclo.
- Modificación de la viscosidad y composición del moco cervical, lo que inhibe el transporte de espermatozoides
- Inhibición de la maduración endometrial que evita la implantación del óvulo.
- Alteraciones de la fisiología tubaria.
- Interferencia en la captación espermática y en la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo.

Tipos de anticonceptivos

- Píldora convencional o combinada: contienen, tanto un estrógeno como un progestágeno. Suelen ser muy eficaces (98 %). Regularmente están disponibles como preparaciones monofásicas (cada píldora contiene igual cantidad de estrógeno y progestágeno), bifásicas o trifásicas (estas contienen dos o tres píldoras diferentes, respectivamente, que contienen cantidades variables de ingredientes activos para tomarse en momentos distintos en un ciclo de 21 días).

En nuestro medio se cuenta con preparados monofásicos como el norgestrel-E (norgestrel 0,5 mg + etinilestradiol 0,05 mg) para la administración por vía oral, a la misma hora cada día, de preferencia a la hora de cenar o antes de acostarse, por un ciclo de 21 días y se descansan los siete siguientes que debe corresponderse con el sangrado menstrual. Además, contamos con el preparado trifásico trienor (6 tabletas contienen 0,05 mg de levonorgestrel y 0,03 mg de etinilestradiol por tableta, 5 tabletas contienen 0,075 mg de levonorgestrel y 0,04 mg de etinilestradiol por tableta y 10 tabletas contienen 0,125 mg de levonorgestrel y 0,03 mg de etinilestradiol por tableta). Se comienza la administración de 1 tableta diaria, por vía oral, a partir del quinto día del ciclo menstrual y se mantiene durante 21 días, se descansan los siete días siguientes que deben corresponderse con el sangrado menstrual.

Antes de iniciar el tratamiento debe haberse efectuado a la paciente un detenido reconocimiento

general y una minuciosa exploración ginecológica, incluyendo examen de mamas y citología vaginal.

- Píldora secuencial: los primeros 14 o 16 comprimidos solo contienen estrógeno y los siguientes 5 a 7, combinan un estrógeno y un progestágeno; luego hay un período de 7 días en que no se administra ninguno, donde generalmente tiene lugar el sangrado uterino. Este método ha resultado poco eficaz en comparación con otras preparaciones y por el aumento del riesgo de cáncer de endometrio.
- Minipíldora: contiene solo progestágeno. Se administra de forma continuada durante todo el ciclo. Su eficacia es menor a la de los anticonceptivos combinados (97 %). En nuestro medio contamos con el norgestrel de 0,03 mg. Se administra una tableta diaria, comenzando por el primer día del sangrado menstrual, sin interrupción, por todo el tiempo que se desee la anticoncepción. Se recomienda tomar siempre a la misma hora, de preferencia, después de la comida o antes de acostarse. Si se desea una contracepción de urgencia se administra una dosis de 750 mg en las primeras 72 h después del coito, tan pronto como sea posible.
- Anticoncepción parenteral: los más usados son el acetato de medroxiprogesterona y el noristerat (NET-EN). Ambos son anticonceptivos continuos de acción prolongada, con una dosis constante de progestágeno, útiles para pacientes que los estrógenos le ocasionan efectos adversos. Es uno de los métodos anticonceptivos reversibles más eficaces. La medroxiprogesterona se presenta en bulbos de 500 mg y se administra como contraceptivo a una dosis de 150 mg, por vía intramuscular, cada 12 semanas.
- Anticoncepción subcutánea: existe el sistema NORPLANT, considerado como uno de los más eficaces. Contiene levonorgestrel en 6 pequeñas cápsulas de material silástico, que se administran mediante un sencillo proceder de cirugía menor en la cara interna del brazo. El efecto dura de 5 a 7 años, en pacientes muy obesas disminuye el efecto.
- Dispositivos medicados: se utiliza el progestágeno acoplado al vástago principal del dispositivo que es permeable a ésta, por lo que se va liberando poco a poco. Se aconseja renovarlo todos los años.
- Píldoras coitales: son dosis únicas de progestágenos que se ingieren algunas horas antes del coito y protegen de la fertilización hasta 18 h después de la ingestión.

- La píldora del día siguiente: la administración de una fuerte dosis de estrógeno interfiere en la implantación. El etinilestradiol en dosis de 5 mg diarios, por 5 días, comenzando no más de 36 h después del coito, ha resultado eficaz.

Otras indicaciones

- Hemorragia uterina disfuncional.
- Dismenorrea.
- Tensión premenstrual.
- Miomas uterinos sangrantes, previo al tratamiento quirúrgico.
- Endometriosis.
- Síndrome menopáusico.
- Cáncer de endometrio.
- Infertilidad (como fenómeno de rebote).

Efectos beneficiosos no contraceptivos

- Disminuye la incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica.
- Disminuye la incidencia de cáncer ovárico y endometrial, en el transcurso de 6 meses de administración y disminuye 50 %, después de 2 años de uso.
- Disminuye incidencia de quistes de ovario.
- Disminuye riesgo de embarazo ectópico.
- Alivio de síntomas en endometriosis, dismenorrea.
- Disminución de la anemia ferripriva.
- Regula el ciclo menstrual.

Contraindicaciones

- Embarazo o sospecha del mismo.
- Enfermedad tromboembólica, enfermedad cerebrovascular, IMA.
- Sangramiento vaginal no diagnosticado.
- Hiperlipemia congénita.
- Cáncer de mamas u otras neoplasias dependientes de hormonas.

Reacciones adversas. *Anticonceptivos combinados:* incrementan riesgo de IMA en mujeres fumadoras de más de 35 años, HTA. Alteración de la tolerancia a la glucosa, aumento en la incidencia de formación de cálculos biliares. Náuseas, cefalea, hemorragia intermenstrual, aumento de peso, acné, hirsutismo.

Anticonceptivos que solo contienen progestágenos: sangrado irregular, amenorrea, edema, aumento de peso, depresión, cefalea, meteorismo.

PAE

Valoración

- Realizar una anamnesis cuidadosa para excluir las contraindicaciones.
- Realizar citología antes de comenzar el tratamiento.
- Realizar examen de mamas.
- Chequear tensión arterial.

Intervención

- Realizar control citológico.
- Realizar examen de mamas periódicamente.
- Llevar el control de los exámenes ginecológicos que se realizan a la paciente (cada 6 meses).
- Controlar T.A. periódicamente.

Educación paciente-familia

- Instruir a la paciente sobre el uso correcto del anti-conceptivo, que conozca qué tipo de anticonceptivos está utilizando, los beneficios y las posibles reacciones adversas.
- Instruir a la paciente sobre el autoexamen de mamas y su importancia.
- Resaltar la importancia de su asistencia a los exámenes programados.

Evaluación

- Evaluar respuesta terapéutica.
- Detectar precozmente la aparición de efectos adversos.

Fármacos capaces de modificar la motilidad uterina

Existe un grupo de fármacos capaces de estimular al músculo uterino, aumentando su contractilidad y otros, capaces de disminuir o detener la acción contráctil, logrando así su relajación.

Estimulantes del útero

Dentro de este grupo tenemos a la oxitocina, algunos alcaloides del cornezuelo de centeno (ergometrina) y las prostaglandinas (dinoprostona, misoprostol).

Oxitocina

Hormona sintetizada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y almacenada en la neurohipófisis.

Sus niveles se mantienen bajos en los dos primeros trimestres del embarazo y comienzan a aumentar

progresivamente en el último; en el momento del parto se libera en cantidades apreciables, produciendo aumento de la actividad contráctil del músculo uterino.

Se utiliza para inducir el trabajo de parto cuando se ha sobrepasado la fecha prevista, en casos en que la continuación del embarazo imponga peligros a la madre y al feto (valorándose cuidadosamente las variables clínicas y la madurez fetal) y en casos en que el trabajo de parto se ha iniciado, pero las contracciones son insuficientes.

Se emplea también para conservar el tono uterino después de la expulsión del feto y la placenta, después de un aborto espontáneo o terapéutico, para evitar o tratar una hemorragia atónica posparto.

Presentación. Ampolleta 10 U/mL.

Vía de administración. Endovenosa en infusión continua, preferiblemente utilizando una bomba de infusión continua.

En algunos casos, para el control de la hemorragia posparto o postaborto, se utiliza la vía intramuscular.

Efectos adversos. Hipotensión transitoria, taquicardia refleja, náuseas, vómitos.

El peligro más importante del uso incontrolado de la oxitocina es la ruptura uterina, por la contracción intensa y mantenida del mismo, más frecuente en múltiparas, cirugías uterinas anteriores, si no se produce dilatación adecuada del útero o si existe desproporción cefalopélvica, por lo que en estas situaciones queda contraindicado su uso.

Sufrimiento fetal por exceso de contracciones.

Relajación de la musculatura lisa de los vasos, por lo que puede disminuir la T.A. cuando se utiliza a grandes dosis; las dosis adecuadas utilizadas en obstetricia no bastan para producir estos efectos.

PAE

Valoración

- Valorar las variables clínicas y la madurez fetal.
- Interrogar acerca del número de partos y cirugías uterinas anteriores.
- Valorar la dilatación uterina y proporción cefalopélvica.
- Chequear la tensión arterial antes de comenzar el tratamiento.
- Chequear que la vía de administración, forma de preparación y dosis a utilizar sean las adecuadas.
- Chequear el sitio de administración.

Intervención

- Monitorizar la frecuencia e intensidad de la actividad uterina y la frecuencia cardíaca fetal.
- Preparar el medicamento con extrema cautela.
- Vigilar y regular el goteo estrictamente.
- Chequear la T.A. frecuentemente.

- Mantener una extrema vigilancia de la paciente.

Educación paciente-familia

- Señalar la importancia de su cooperación para que se cumpla el tratamiento adecuadamente.
- Orientar que debe notificar la presencia de decaimiento u otro síntoma.

Evaluación

- Evaluar la necesidad de aumentar o disminuir la dosis.
- Cerrar inmediatamente el goteo en caso de que se prolongue la contracción uterina.
- Evaluar los resultados.

Ergometrina

Es indicada para controlar la atonía y hemorragia del útero posparto.

Presentación y vía de administración. Tableta de 0,2 mg para la vía oral y ampolleta de 0,2 mg/mL para la vía intramuscular o endovenosa.

Reacciones adversas. Cefalea, mareos, HTA, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas. Ocasionalmente broncoespasmo.

Dinoprostona (prostaglandina E2)

Dentro de sus indicaciones se encuentran la inducción del trabajo de parto, del aborto en casos de muerte fetal intraútero. Innumerables estudios han confirmado el efecto beneficioso, con la aplicación local de prostaglandina E2, para la maduración cervical.

Presentación y vía de administración. Se presenta en ampulas de 0,5 mg para la administración por vía endovenosa en infusión continua.

Reacciones adversas. Cefalea, vértigos, hipotensión, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas.

Misoprostol

Análogo de la prostaglandina E1, está indicado su uso para la inducción del trabajo de parto, terminación de embarazos tempranos, profilaxis y tratamiento de úlcera gástrica y duodenal secundarias al uso de AINEs.

Presentación. Tableta 0,2 mg.

Vía de administración. Oral, intravaginal.

Reacciones adversas. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, flatulencia, dispepsias. Otras: aumento de la contractilidad uterina, sangrado vaginal anormal.

Relajantes del útero

Los tocolíticos son un grupo de sustancias capaces de disminuir o detener la acción contráctil del útero, su uso está indicado fundamentalmente para detener un parto pretérmino. Los agentes adrenérgicos beta 2 estimulantes, constituyen los tocolíticos más empleados, entre ellos la terbutalina, ritodrina, isoxuprina, y el fenoterol.

Este último se usa por vía endovenosa (ampolletas de 0,5 mg/10 ml), en infusión continua, prefiriéndose su administración mediante bomba de infusión y se puede pasar a utilizar la vía oral (tabletas 5 mg), después de controladas las contracciones, 5 mg cada 6 h.

Sus efectos adversos están relacionados con su actividad agonista β_2 , destacándose los temblores, hipotensión, taquicardia, mareos, cefalea e inquietud.

El uso concomitante de otros simpaticomiméticos potencia la toxicidad cardíaca. Este medicamento no deberá ser administrado con preparados que contengan calcio o vitamina D. Durante su administración, deberá controlarse la T.A y el pulso de la madre, así como la frecuencia cardíaca fetal. En casos de pacientes diabéticas, se puede producir hiperglicemia, por lo que se hace necesario realizar determinaciones de glucosa en sangre y orina durante el tratamiento.

PAE

Valoración

- Obtener información acerca de todo lo relacionado con la indicación de este medicamento a la paciente.
- Chequear T.A y pulso a la paciente, antes de comenzar el tratamiento.
- Interrogar sobre el uso de otros fármacos.
- Comprobar si fueron determinados los niveles de glicemia, si la paciente es diabética.
- Chequear la vía de administración y la dosis a utilizar.

Intervención

- Preparar el medicamento con extrema precaución.
- Mantener estricto control del goteo.
- Monitorizar, instrumental o clínicamente, la frecuencia cardíaca de la madre y el feto.
- Chequear T.A.

Educación paciente-familia

- Señalar que debe comunicar inmediatamente la aparición de decaimiento o palpitaciones.
- Explicar, en caso de tratamiento ambulatorio, la necesidad de cumplir el tratamiento estrictamente como lo indicó el médico.
- Orientar que debe asistir a las consultas programadas.

Evaluación

- Detectar efectos secundarios.
- Evaluar los resultados.

Bibliografía

- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 553 pp.
- Dispositivos intrauterinos. En: *Family Health Internat* 2000; 20:10-11.
- Factores asociados al uso de DIU en mujeres de 35 a 49 años en un policlínico de Ciudad de La Habana. En http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol15_2_04/end05204.htm.
- Fitzgerald, P.A. (2007): Hypothalamic & Pituitary Hormones. En: *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma}. Edición, McGraw Hill-Lange, pp.604-624.
- Gooren, L.I. (1996): The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? *Br J. Urol*, 78: 763-65.
- Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds. (2001): Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés]. McGraw-Hill Interamericana, México, 10^{ma} Ed., (2003), Vol. 2.
- Karch, A.M. (2000): *Nursing Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott, 2000, pp. 387-430.
- Katzung, B.G. ed. (2001): *Basic and Clinical Pharmacology*. Lange Medical book/ McGraw-Hill, New York, 8va. Ed., 1215 pp.
- La anticoncepción mejora las posibilidades de trabajo. En: *Family Health Internat* 1998; 18: 20-23.
- Morales, A. y J. Heaton (2001): Hormonal erectile dysfunction-evaluation and management. *Urol Clin North Am*, 28 (2): 279-88.
- Palma, Y. y G. Rivera (1996): La planificación familiar en México. En *Mujer: sexualidad y salud en México* (A. Langer y K. Tolbert, eds). The population council y EDAMEX, México, pp.153-69.
- Prendes, M.C., W. Guibert, O. Lescay y D. Llorente (2000): Planificación familiar en el climaterio. *Rev Cubana Med Gral Integr.*, 16: 118-24.
- Reed Larsen, P., H.M. Kronenberg, S. Melmed y K.S. Polonsky (2003): *Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 10^{ma} Ed., 1133 pp.
- Riphagen, F.E., J.A. Fortney y S. Koelb (1998): Contraception in women over forty. *Biosoc Sci.*, 20: 127-42.
- Schill, W.B. (2000): Fertility and sexual life of men after their forties and in older age. *Asian J Androl.*, 3: 1-7.
- World Health Organization (1996): Research on the Menopause in the 1990. WHO Technical Reports Series, 866, Geneva.

PARTE IX

Fármacos que actúan en el sistema nervioso

Capítulo 23

Psicofármacos

Dra. Nancy Yodú Ferral

Las sustancias psicoactivas se han utilizado históricamente en personas enfermas para controlar la sintomatología psíquica que les aqueja, pero también han sido empleadas por individuos sanos, para alterar su conducta y sentimientos con diversos fines.

Los psicofármacos son de los medicamentos más empleados por la población, pues se prescriben para controlar la ansiedad, la depresión y el insomnio, motivos de consulta frecuente, que pueden aparecer en el curso normal de la vida de cualquier individuo. También se usan en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, como coadyuvantes en el tratamiento de entidades clínicas o quirúrgicas para aliviar el dolor, provocar relajación muscular y controlar los vómitos, entre otras. Aunque para obtener los psicofármacos se requiere de una prescripción médica obligada, éstos se utilizan con frecuencia de manera irracional, producto de la automedicación o la medicación de complacencia.

El personal de enfermería deberá conocer e interpretar adecuadamente los síntomas y signos que muestran los pacientes sometidos al tratamiento con psicofármacos e identificar las posibles reacciones indeseables.

Concepto y clasificación de los psicofármacos.

Los psicofármacos o fármacos psicotrópicos son sustancias químicas, de origen natural o sintéticas, que actúan a través de los neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC), modificando la actividad mental, el psiquismo, el estado de conciencia, la sensopercepción, psicomotricidad, afectividad y conducta del individuo, favoreciendo su reajuste psicológico y social, cuando son indicados de modo adecuado; pero su uso irracional puede afectar la calidad de vida del pa-

ciente, por lo que es obligada la valoración beneficio/riesgo cada vez que se indican.

Clasificación: la clasificación de los psicofármacos que se presenta se relaciona con sus posibles indicaciones clínicas, pero esto no implica que cada grupo farmacológico se use exclusivamente para la entidad que los nomina; de hecho, con frecuencia se usan combinados en el tratamiento de enfermedades o trastornos psiquiátricos.

Entre los psicotrópicos se incluyen: sustancias psicotónicas (opiáceos, marihuana, alucinógenos, alcohol, café, tabaco) y otros agentes que pueden producir manifestaciones psiquiátricas (antihipertensivos, psicoestimulantes, esteroides, glucósidos cardíacos, etc.) que no serán objeto de estudio de este capítulo.

Los grupos farmacológicos a tratar serán: ansiolíticos y sedantes, antidepresivos, antimaníacos y antipsicóticos (cuadro 23.1); y se hará una breve referencia a fármacos empleados en el tratamiento de hiperactividad y déficit de la atención en niños.

Hipótesis biológicas de las enfermedades mentales. La existencia de sustancias psicoactivas que imitaban algunos síntomas de las enfermedades mentales, así como de fármacos eficaces en su tratamiento, permitieron elaborar las hipótesis biológicas de las monoaminas para explicar la patogenia de estas enfermedades.

Según estas hipótesis, la *ansiedad* se relaciona con sobreactividad del sistema adrenérgico del SNC, desregulación de los sistemas serotoninérgicos y disminución del ácido gamma amino butírico (GABA) a nivel central; la *depresión*, con un déficit funcional de transmisores monoamínicos: 5-hidroxitriptamina (5HT) o serotonina y noradrenalina (NA), a nivel cerebral y la *manía*, con un exceso funcional de estas.

Cuadro 23.1. Clasificación de los psicofármacos.

Ansiolíticos y sedantes
Benzodiazepinas (BZD) - Potentes: clonazepam, alprazolam. - Mediana potencia: diazepam, clordiazepóxido, lorazepam, midazolam. - Baja potencia: oxazepam.
No benzodiazepinas - Azapironas: agonistas de receptores 5 HT_{1A}; buspirona (pobre efecto sedante). - Ciclopirrolonas: zopiclona, suriclona. - Imidazopiridinas: zolpidem, alpidem. - Betacarbolinas (abecarnil). - Antagonistas beta (betabloqueadores). - Agentes misceláneos: paraldehído, hidrato de cloral, benacticina, benzoctamina meprobamato, antihistamínicos sedantes (difenhidramina).
Antidepresivos - Antidepresivos tricíclicos (ADT). - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5 HT) (ISRS). - Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). - Antidepresivos “atípicos” o nuevos antidepresivos.
Antimaníacos - Sales del litio y otros.
Antipsicóticos
Típicos - Fenotiacinas: clorpromacina, tioridacina, trifluoperacina, flufenacina*, haloperidol*, droperidol. - Tioxantenos: fluspirileno*. - Piperacínicos: clopentina, tiotixeno.
Atípicos - Dibencepinas y otros: loxapina, clozapina, olanzapina, molindona, sulpiride, risperidona.

(*) Existen preparados de acción prolongada.

Dichas hipótesis no explican la disociación entre la rápida aparición de las acciones bioquímicas de los antidepresivos y la demora en días o semanas de sus efectos.

La *esquizofrenia*, psicosis de causa desconocida, es un desorden del neurodesarrollo, más que un desorden neurodegenerativo, donde se involucran factores genéticos y ambientales. Existen teorías que plantean una hiperactividad dopaminérgica (receptores D₂) en la esquizofrenia y aunque son una sobresimplificación de su etiopatogenia, permiten explicar la acción de algunos antipsicóticos. La acción de los antipsicóticos y

la etiología de la esquizofrenia, se han relacionado con la interacción de la serotonina, la noradrenalina y el glutamato (neurotransmisor excitatorio) en neuronas gabaérgicas, con la vía dopaminérgica. Algunos antipsicóticos, como los “atípicos”, se caracterizan por ser además de bloqueadores dopaminérgicos, antagonistas 5HT₂.

Medicamentos para los trastornos afectivos o emocionales

Medicamentos para la ansiedad y el insomnio (ansiolíticos y sedantes)

La *ansiedad normal*, puede estar presente en trastornos médicos y quirúrgicos o ser síntoma cardinal de muchos trastornos psiquiátricos. Forma parte de los mecanismos adaptativos para sobrevivir, al enfrentarnos a las amenazas cotidianas de la vida, por lo que no es necesario tratarla con medicamentos.

La *ansiedad patológica* es una respuesta disfuncional, con sobreestimación del peligro y subestimación de los recursos personales para afrontarlo. Puede generar los siguientes trastornos: ansiedad generalizada, pánico, fobias, trastornos obsesivo-compulsivos, estrés postraumático o agudo y trastornos por enfermedades médicas o inducidos por sustancias.

La ansiedad puede asociarse con dificultad para dormir, mientras que el despertar precoz se relaciona más con la depresión.

El *insomnio*, uno de los trastornos del sueño más comunes, afecta gran parte de la población adulta. Puede ser de diferentes tipos y encontrarse en cuadros psiquiátricos y orgánicos diversos, pero no siempre requieren tratamiento farmacológico.

Cuando no hay enfermedad primaria tratable y las medidas no farmacológicas no son suficientes para el control de la ansiedad y el insomnio, éstos pueden ser tratados con los ansiolíticos.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas (BZD) son los agentes ansiolíticos de elección y han desplazado, por su seguridad, a los barbitúricos con estos fines. Las diferencias entre las BZD son sutiles y la única característica clínica relevante para guiar su elección, es su tiempo de vida media (tabla 23.1).

El diazepam, una de las BZD más usadas, es el fármaco prototipo de estas.

Tabla 23.1. Clasificación de los ansiolíticos atendiendo a su tiempo de 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)
clordiazepóxido*	bromazepam	alprazolam*
diazepam*	lorazepam	triazolam
nitrazepam*	oxazepam	zolpidem
medazepam*	temazepam	zopiclona
flurazepam	estazolam	midazolam*
clobazam*	flunitrazepam*	

* BZD del Formulario Nacional de Medicamentos, Cuba, 2006.

Acciones farmacológicas de las benzodiazepinas. En el sistema nervioso central, disminuyen el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de O_2 , producen sedación, somnolencia, hipnosis (suprimen fases más profundas del sueño e incrementan el tiempo total de sueño), amnesia, daño de las funciones cognitivas. Algunas, como el clonazepam, clorazepato, diazepam y lorazepam, son anticonvulsivas.

En el sistema respiratorio, provocan depresión respiratoria, reducción de la frecuencia y del volumen respiratorio (dosis dependiente).

Las acciones cardiovasculares son dosis dependiente y pueden producir: reducción del gasto cardíaco, de la tensión arterial y de la resistencia vascular periférica.

En el sistema musculoesquelético producen: relajación muscular y alteración del control motor y a nivel urinario: disminuyen el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular.

Mecanismo de acción. Las BZD, mediante sus receptores BZ_1 (ω_1) y BZ_2 (ω_2), activan selectivamente el receptor $GABA_A$, éste aumenta la frecuencia de apertura de los canales de cloruro y potencian la acción inhibitoria del GABA, principal neurotransmisor

inhibidor del SNC. Es posible que otros mecanismos contribuyan también a su efecto (Fig. 23.1).

Farmacocinética. Las BZD se absorben por completo por la vía oral, se fijan extensamente a proteínas plasmáticas, atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y la placentaria. Son metabolizadas en el hígado (la mayoría forman metabolitos de vida media prolongada). En pacientes con hepatopatías graves, la vida media del diazepam se incrementa (en ellos se prefiere oxazepam y lorazepam en dosis pequeñas divididas).

En neonatos prematuros y ancianos, la vida media del diazepam puede ser 3-4 veces más prolongada que en el resto. En el neonato, por su incapacidad para biotransformar las BZD, se puede producir depresión prolongada del SNC. Los ancianos son más sensibles a los efectos sobre el SNC (usar preferiblemente oxazepam).

Se excretan por vía renal y por la leche materna.

La duración de acción de las BZD es muy variable y pueden clasificarse en duración corta, media y larga (tabla 23.1). Las de eliminación rápida tienen como desventaja el insomnio matutino y mayor probabilidad de insomnio de rebote. Si se escogen buenos regímenes de dosificación pueden usarse con eficacia BZD de eliminación lenta.

Efectos indeseables. Las BZD tienen un amplio margen de seguridad y sus toxicidades son más frecuentes en ancianos y en pacientes con problemas hepáticos severos o cuando se toman junto a otros depresores centrales.

Frecuentes: sedación excesiva, mareos, fatiga y ataxia (relacionados con la dosis, tiempo de administración y edad del paciente). Somnolencia diurna, déficit de la capacidad de atención, concentración y alteración de algunas funciones cognitivas (principalmente durante la primera semana).



Fig. 23.1. Mecanismo de acción de las benzodiazepinas (BZD).

Ocasionales: vértigo, confusión (sobre todo las de acción ultracorta; más frecuente en ancianos y se relaciona con incremento del riesgo de caídas y fracturas de la cabeza del fémur). Depresión mental, náuseas, obnubilación, diplopía, hipotensión, cefalalgia. Dificultades amnésicas (memoria de fijación y anterógrada, más frecuente con BZD potentes y de $t_{1/2}$ ultracorta, como triazolam), sueños vívidos.

Raros: Íctero, trastornos hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, agranulocitosis y reacciones tóxicas hepáticas.

Otros: trastornos de la función sexual, embriotóxicos, tolerancia al efecto inductor del sueño (menor que con barbitúricos), farmacodependencia asociado a la duración del tratamiento (con el uso regular por semanas, puede aparecer tolerancia, dependencia física y psicológica y la subsiguiente dificultad de retirada del fármaco; ésta es su principal limitación).

El síndrome de abstinencia o de retirada por supresión brusca de BZD, se caracteriza por depresión, trastornos de la concentración, insomnio, cefalea y vértigos. Para evitarlo se aconseja reducir las BZD gradualmente, antes de suspenderlas. Éste se inicia en horas, con BZD de acción corta y después de 3 semanas, para las de acción prolongada.

Las BZD son usadas con frecuencia con fines suicidas, provocando toxicidad aguda por sobredosis, pero rara vez son mortales por su amplio margen de seguridad; a no ser que se tomen con otros depresores

del SNC, como alcohol, que causan depresión respiratoria severa.

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

- Antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, etanol: depresión del SNC.
- Eritromicina, isoniácida, omeprazol: prolongan los efectos del diazepam.
- Cimetidina, anticonceptivos orales, disulfiram, isoniácida, itraconazol, fluconazol y fluoxetina: aumentan su toxicidad, por inhibir el metabolismo hepático de BZD.
- La rifampicina incrementa el metabolismo de las BZD.
- Alimentos y antiácidos disminuyen su absorción, por lo que deben separarse en su administración al menos una hora. Los antiácidos que contienen aluminio, favorecen la absorción del diazepam.
- Clozapina: casos aislados de colapso cardiorrespiratorio por mecanismo desconocido.
- Levodopa: reduce su efecto antiparkinsoniano por mecanismo desconocido.

Vías de administración y rango de dosis. Ver tabla 23.2.

Usos. Como hipnótico, ansiolítico, anticonvulsivo, relajante muscular. El diazepam se usa además en el tratamiento de la abstinencia al alcohol. En la

Tabla 23.2. Rango de dosis de los ansiolíticos para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio.

Benzodiazepinas (Vía de administración)	Rango de dosis ansiolítica (mg/día) *	Rango de dosis hipnótica (mg/día)*	Presentación (mg/unidad)
Clordiazepóxido (oral, parenteral)	15-50 (máximo 100)	15-100 (y una toma nocturna) Ancianos o debilitados: 5	Tab.: 5 Amp.: 10
Diazepam (oral, parenteral)	5-10 (máximo 40)	5-40 (y una dosis nocturna)	Tab.: 5 Amp.: 10
Nitrazepam (oral)	-	10	Tab.: 5
Alprazolam ** (oral)	0,50-0,75-1,5 (máximo 4)	-	Tab.: 0,25; 0,50; 1; 2
Triazolam (oral)	-	0,25-0,50	Tab.: 0,125
Buspirona (oral)	20-30 (máximo 60)	-	Tab.: 10

(*) Las dosis diarias deben repartirse en 2 a 4 porciones al día (dosis para adultos o adolescentes).

Tab.: tableta Amp.: ampula

(**) Eficaz en los trastornos de pánico.

Tabla tomada y adaptada del Boletín de Información Terapéutica para la APS, Boletín 7, enero-febrero, 1998.

premedicación anestésica o en la anestesia y para el trastorno de pánico se usan, preferentemente, el alprazolam y el clonazepam.

Otros medicamentos para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio

La buspirona posee propiedades farmacológicas diferentes a las BZD. Su efecto ansiolítico aparece a la semana de tratamiento, no crea dependencia, no interactúa con los sitios de fijación para la acción del GABA. Su mecanismo de acción se relaciona con la serotonina y posee afinidad selectiva para los receptores 5-HT_{1A}. No debe asociarse con los IMAO. Sus efectos indeseados son: náuseas, mareos, insomnio, cefaleas, nerviosismo y aumento de peso. Se administra por vía oral.

El zolpidem, hidrato de cloral, meprobamato, antihistamínicos anti-H₁, se han usado con estos fines, al igual que bajas dosis de antipsicóticos, aunque los últimos no se aconsejan en pacientes que no sean psicóticos por su potencial tóxico.

El zolpidem, agonista BZ₁ selectivo, es sedante y ansiolítico, pero carece de propiedades anticonvulsivas y relajantes musculares.

El meprobamato no se usa de elección en el control de la ansiedad y el insomnio, por su tendencia a producir tolerancia, farmacodependencia y reacciones graves de abstinencia e intoxicación, que ponen en peligro la vida del paciente cuando se toma en dosis excesivas.

Los betabloqueadores poseen efecto ansiolítico o sedante, aunque no se utilizan de modo aislado con este fin.

Proceso de atención en enfermería (PAE). El buen actuar del enfermero puede limitar la tendencia a la medicalización y al uso de psicofármacos, como primera o única opción, ante problemas de salud donde exista un componente psicoafectivo, muchas veces relacionado con el entorno social, problemas culturales y/o educativos.

PAE (ansiolíticos)

Valoración

- Solicitar al paciente la descripción sobre patrones de sueño y reposo, para evaluar cómo éstos se afectan o no con la medicación.
- Indagar sobre las actividades que realiza antes de ir a la cama, por ejemplo: hábitos de lectura, toma de leche tibia, práctica de ejercicios.

- Interrogar sobre el ambiente del lugar donde duerme: tipo de cama, número de almohadas, ventilación, iluminación, presencia de ruidos.
- Indagar sobre la toma de fármacos que alteran los patrones de sueño: hormonas tiroideas, teofilina, fenitoína, levodopa, metildopa, esteroides y adrenalina. Los beta-bloqueadores y antiarrítmicos relacionados con la quinidina, pueden producir pesadillas
- Interrogar sobre estados fisiológicos o patológicos donde deba prevenirse el uso de ansiolíticos, como: enfermedad hepática, fallo renal, glaucoma, hipertensión, enfermedad obstructiva crónica, post-infarto del miocardio (crisis de apnea durante el sueño REM), lactancia o embarazo (primer trimestre).
- Solicitar información sobre hábitos tóxicos del paciente como: café, tabaco, alcohol o drogas ilícitas.
- Indagar sobre la existencia de sistemas de apoyo sociales.
- Vigilar el nivel de sedación, haciendo énfasis en signos de desorientación, inquietud, nistagmo y disturbios en los patrones del sueño.
- Verificar factibilidad de la vía de administración, dosis y forma de presentación disponible.

Intervención

- Preparar y manipular el medicamento adecuadamente, comprobar su calidad y fecha de vencimiento; en caso de precipitado no usar por vía parenteral.
- Administrar lentamente si se usa la vía intravenosa, para evitar paro cardiorrespiratorio.
- Tener presente que la administración de BZD por vía intramuscular, no ofrece ventajas frente a la vía oral y la absorción no es uniforme.
- Mantener al paciente acostado, aproximadamente por 3 h, en caso de usar BZD por vía parenteral.
- Al usar BZD por vía oral, deberán ser administradas alejadas de los alimentos, evitando así afectar la magnitud y velocidad de la absorción; excepto cuando provocan trastornos gastrointestinales, que se administrarán junto con los alimentos.
- Verificar la existencia de flumazenilo (antídoto de las BZD) para usar en caso de sobredosis.

Educación paciente-familia

- Advertir sobre el inconveniente de conducir vehículos o manejar maquinarias peligrosas, mientras tome los ansiolíticos.

- Orientar sobre las medidas no farmacológicas, que mejoran la ansiedad, el insomnio y la eficacia de los fármacos indicados.
- Advertir que el consumo de alcohol potencia los efectos sedantes de los ansiolíticos y puede poner en riesgo la vida del paciente, al producir una apnea obstructiva del sueño.
- Reducir dosis de analgésicos narcóticos en pacientes que reciben BZD.
- Educar en el conocimiento del esquema terapéutico y la identificación y reporte de efectos adversos.
- Orientar la limitación de bebidas excitantes (té, café o chocolates) que entorpecerían la acción de estos fármacos.
- Alertar sobre la importancia de usar estos medicamentos a la dosis y por el tiempo indicado por el médico, pues si se usan inadecuadamente y por espacio prolongado, puede aparecer farmacodependencia física y síndrome de abstinencia, si se retiran bruscamente.
- Señalar que el hábito de fumar aumenta el metabolismo de las BZD, variando la vida media del medicamento.
- Advertir que la administración de BZD en ancianos puede relacionarse con: mayor riesgo de caídas, consecuentes fracturas óseas, estados confusionales al inducir amnesia anterógrada y es común la aparición de efectos paradójicos.
- Alertar que en caso de embarazo se debe suspender las BZD en el primer trimestre, pues pueden producir malformaciones congénitas. El abuso durante el embarazo, puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido. Su uso al final del embarazo puede causar efectos en el neonato (categoría D).
- Evitar las BZD durante la lactancia.
- Señalar las contraindicaciones del uso de ansiolíticos en pacientes con: psicosis, glaucoma de ángulo estrecho, shock, coma, intoxicación alcohólica aguda y miastenia grave. Tener precaución en pacientes con deterioro de la función renal o hepática, en ancianos y niños.

Evaluación

- Comprobar los efectos terapéuticos del fármaco sobre la ansiedad, la intranquilidad y el insomnio, lo que conducirá a cambios en los esquemas de tratamiento, su discontinuación o derivarlos a otras alternativas terapéuticas.
- Detectar la aparición de efectos adversos y valoración de los riesgos/beneficios (factor clave en el proceso de enfermería).

- Tener presente el riesgo de farmacodependencia y rebote con estos fármacos, así como la necesidad de regular la dosis.

Medicamentos usados para la depresión

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión mayor es actualmente la cuarta causa de discapacidad en el mundo, y se estima que será la segunda en el 2020, de ahí la importancia del conocimiento de su abordaje terapéutico. La depresión aparece a cualquier edad, aunque es frecuente al final de la segunda década de la vida y en ancianos. 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 (HHS). La depresión puede requerir intervención farmacológica y debe ser diferenciada de la tristeza o angustia, ante eventos desagradables y comunes de la vida. Generalmente, es infradiagnosticada e infratratada, puede estar precedida por pródromos, con manifestaciones de ansiedad y en ocasiones, sólo se identifican y tratan los síntomas, en vez de realizar un abordaje completo del síndrome depresivo. A pesar de la utilidad de los antidepresivos, el tratamiento de la depresión requiere siempre de un considerable apoyo familiar y social.

La depresión moderada cursa con: disforia, alteraciones del sueño y del apetito, ausencia de alegría o placer. La depresión mayor es la forma más común de los diferentes tipos existentes. El 50 % de los deprimidos presenta una enfermedad concomitante, que cursa con un síndrome doloroso significativo o disminución funcional y en ocasiones, es el motivo de consulta al médico. La depresión aumenta la morbilidad y mortalidad total, por lo que debe ser tratada.

La depresión mayor, la manía o enfermedad maniaco-depresiva bipolar, son desórdenes afectivos caracterizados por cambios del estado de ánimo, donde se utilizan también los antidepresivos.

Antidepresivos

Ninguna clasificación resulta óptima, por lo que se empleará la que agrupa los fármacos según su mecanismo de acción (cuadro 23.2).

Cuadro 23.2. Clasificación de los antidepresivos.

Antidepresivos de primera generación	
Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas: antidepresivos tricíclicos (ADT) y heterocíclicos	
• Amitriptilina **	• Doxepina
• Imipramina **	• Maprotilina
• Nortriptilina	• Mianserina
• Clomipramina	• Trazodona*
Inhibidores irreversibles de la monoaminooxidasa (IMAO)	
• Tranilcipromina	
Antidepresivos de segunda generación	
Inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa (RIMA)	
• Moclobemida	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	
• Citalopram	• Paroxetina
• Fluoxetina	• Sertralina**
• Fluvoxamina	
Antidepresivos de tercera generación*	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina	
• Venlafaxina	
Noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NASSA)	
• Mirtazapina	
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina	
• Reboxetina	

(*) Atípicos o nuevos

(**) Fármacos del Formulario Nacional de Medicamentos, Cuba, 2006.

Los antidepresivos se concentran en 4 grupos fundamentales:

1. Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas (antidepresivos tricíclicos: ADT).
2. Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5 HT) (ISRS).
4. Nuevos antidepresivos o “atípicos” (incluye un grupo heterogéneo por sus mecanismos de acción).

Los grupos más empleados en el tratamiento de la depresión son los ADT y los ISRS.

Las características de cada grupo de fármacos se resumen en la tabla 23.3. Los antidepresivos difieren entre sí en: actividad clínica, seguridad, tolerabilidad, probabilidad de interacciones y facilidad de administración. Al elegir un antidepresivo, se debe individualizar el tratamiento, evaluando la relación beneficio/riesgo y beneficio/costo en cada caso y considerando la eficacia, perfil de toxicidades, conveniencia y variabilidad de respuesta entre fármacos dentro de un mismo grupo.

Tabla 23.3. Características de los principales grupos de antidepresivos.

Clases de antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos	IMAO	Inhibidores de la recaptación de serotonina	Atípicos
Ejemplos	Imipramina Desipramina Amitriptilina Protriptilina Clomipramina	Fenelcina Tranilcipromina Isocarboxazida Moclobemida	Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Citalopramina	Maprotilina Bupropión Mianserina Trazodona Venlafaxina
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 Disforia	Euforia	Ninguna	Variable, usualmente ligero
Efectos indeseables principales	Sedación, efecto anticolinérgico (boca seca, constipación, visión borrosa), hipotensión postural, convulsiones, manía, impotencia.	Sedación, hipotensión postural, insomnio, ganancia de peso, daño hepático (raro)	Náusea, vómitos, diarrea, ansiedad, intranquilidad, insomnio, disfunción sexual	Variable. Generalmente no efecto anticolinérgico, hipotensión (trazodona), sedación (trazodona), convulsiones (maprotilina, bupropión)
Riesgo por sobredosificación aguda	Alto (arritmias cardíacas, convulsiones, manía)	Moderado (convulsiones, manía)	Bajo	Variable. Algunos causan convulsiones o arritmias.
Riesgo de interacciones medicamentosas	Muchas	Muchas, especialmente con fármacos simpaticomiméticos y alimentos que contienen tiramina	No deben ser usados con IMAO	Pocos

Los antidepresivos tricíclicos (ADT) mantienen su rol en la terapéutica por ser tan eficaces como los más nuevos, por ser económicos y tener suficientes evidencias clínicas de su utilidad contra la depresión; no obstante, ante una posible sobredosificación, estos son más tóxicos que otros antidepresivos y algunas de sus reacciones adversas limitan su uso en ancianos y en pacientes con patologías cardíacas.

La imipramina, primer antidepresivo de uso clínico reportado, es el fármaco prototipo de este grupo.

Acciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos.

Acciones sobre el SNC

- En sujetos normales, a diferencia de los IMAO y el bupropión, no estimulan el ánimo, producen cansancio, disforia y dificultad para la concentración.
- En deprimidos, aumentan el estado de ánimo, pero los efectos terapéuticos se manifiestan luego de 2-3 semanas de su uso.
- En ambos grupos se presentan efectos anticolinérgicos, incoordinación motora, somnolencia, sedación y confusión, al inicio del tratamiento, que desaparecen en 1-2 semanas.
- En deprimidos con trastornos del sueño, actúan como hipnóticos. La amitriptilina, clomipramina, doxepina y trazodona, parecen ser especialmente sedantes.

Acciones en el sistema nervioso autónomo (SNA)

- Bloquean la recaptación de las aminas biógenas, en las terminaciones nerviosas, potenciando sus acciones.
- Antagonistas: muscarínicos colinérgicos, alfa 1 adrenérgicos, H_1 y serotoninérgicos. Bloquean la MAO-B.

Aparato cardiovascular

- A dosis terapéuticas, pueden haber marcados efectos cardiovasculares que podrían poner en riesgo la vida en caso de sobredosis, sobre todo con amitriptilina, imipramina y nortriptilina.
- El más importante es la hipotensión postural, por bloqueo alfa (α), otros incluyen taquicardia sinusal leve, cambios ECG (inversión o aplanamiento de la onda T), bloqueo de la conducción en todos los niveles y depresión miocárdica.

Tolerancia y dependencia física: se desarrolla tolerancia a la sedación y a algunos efectos autonómicos. Los ADT deben interrumpirse de forma gradual,

pues luego de la interrupción brusca de altas dosis, puede haber síntomas de dependencia física (malestar, escalofríos, mialgias y coriza).

Mecanismo de acción. Los mecanismos antidepresivos no están totalmente aclarados. Persiste la discrepancia entre los rápidos efectos bioquímicos y la demorada respuesta antidepresiva. Se cree que la rápida potenciación de la neurotransmisión monoaminérgica sea una etapa inicial, de una cascada compleja de acontecimientos, que relacionan los cambios bioquímicos con la activación de genes responsables de acciones antidepresivas que demoran de 2-3 semanas en aparecer.

En general, todos los antidepresivos provocan, por diferentes mecanismos, un aumento de las monoaminas neurotransmisoras, lo que rectifica el déficit funcional en la neurotransmisión cerebral, principalmente mediado por serotonina, noradrenalina y dopamina (Fig. 23.2).

Farmacocinética. Los ADT se absorben bien al administrarlos por vía oral. Atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y placentaria y pasan a la leche materna. Se unen a las proteínas plasmáticas ($V_d = 10-50$ L/kg). La vida media de la imipramina excede a las 20 h. Los asiáticos requieren dosis menores que los caucásicos, pues alcanzan concentraciones picos más rápidamente y los hispanos tienen mayor sensibilidad y más reacciones adversas a los psicofármacos, lo que probablemente se explique por variaciones farmacogenéticas en ellos.

Aunque al inicio los ADT se indican varias veces al día, dado sus vidas medias prolongadas y amplio margen de seguridad, pueden indicarse en dosis única al acostarse. El $t_{1/2}$ es mayor en ancianos y esto lleva a la acumulación gradual y la producción de efectos indeseados retardados. La relación concentración plasmática versus efecto terapéutico no es simple. Hay estudios que demuestran que altas concentraciones plasmáticas, reducen el efecto antidepresivo.

Poseen importante metabolismo de primer paso hepático. Se metabolizan a nivel hepático, dando lugar a la desipramina, que es un metabolito activo. La mayor parte de los ADT se eliminan casi por completo en un plazo de 7-10 días; mientras los IMAO cesan su efecto en aproximadamente 2 semanas.

Efectos indeseables. La prevalencia de los efectos indeseables de la mayoría de los ADT, es del 5 %. Aparecen incluso a dosis clínicas y se explican por sus efectos sobre receptores muscarínicos, histaminérgicos y serotoninérgicos. Existen diferencias en cuanto a efectos indeseables, entre un grupo y otro (tabla 23.4).

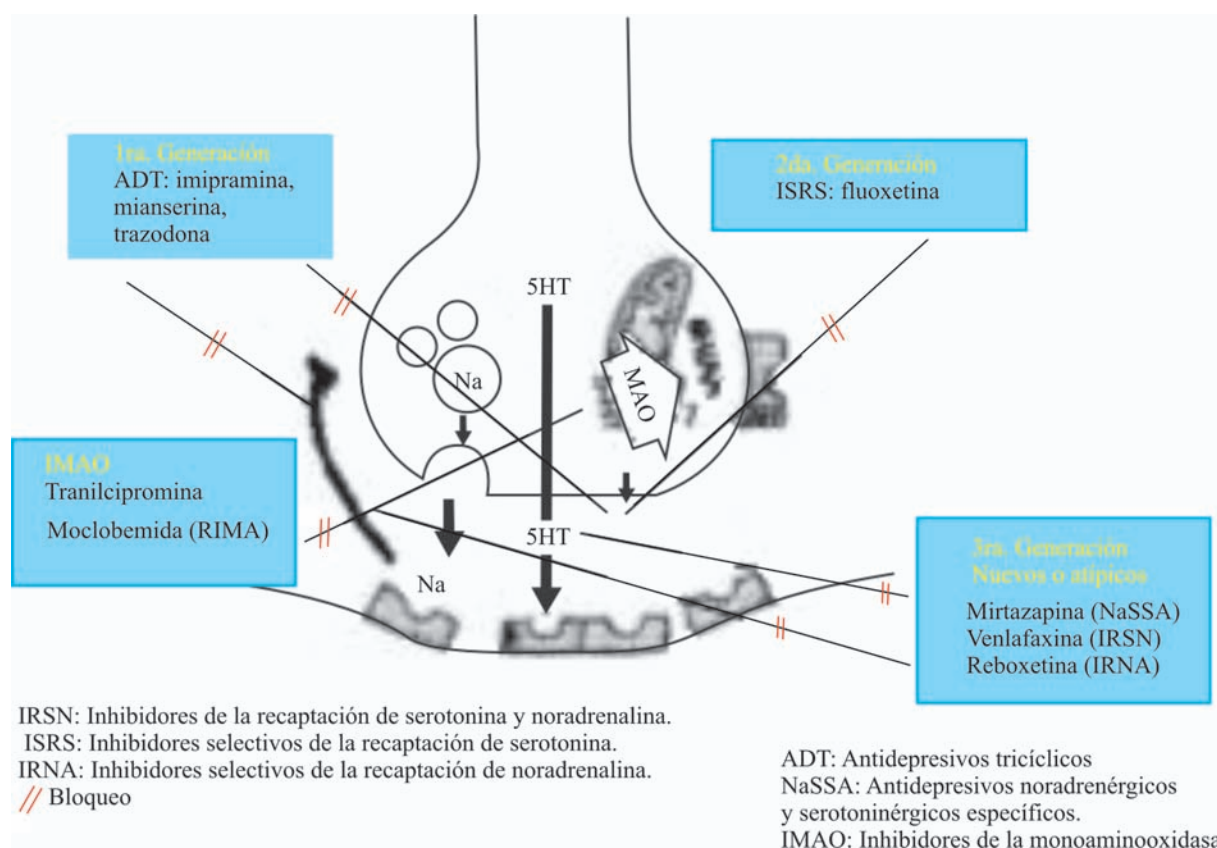


Fig. 23.2. Mecanismo de acción de los antidepresivos. El mecanismo antidepresivo de estos fármacos aun es dudoso. Generalmente, los antidepresivos provocan, por diferentes mecanismos, un aumento de las monoaminas neurotransmisoras (serotonina, norepinefrina y dopamina) en la sinapsis neuronal del SNC. Los ADT inhiben inespecíficamente la captación de noradrenalina y/o serotonina en la terminación nerviosa; los IMAO inespecíficos relacionan su efecto con la inhibición de la MAO-A; otros antidepresivos inhiben selectivamente la captación de uno o más de estos neurotransmisores. Los agentes atípicos antagonizan los receptores 5-HT₁ y facilitan, indirectamente, la transmisión noradrenérgica. Algunos de estos fármacos presentan efectos anticolinérgicos (ver clasificación en el cuadro 23.2).

Frecuentes:

- Efectos anticolinérgicos con ADT (tolerancia): son más frecuentes en ancianos y provocan: mareos, boca y piel secas, visión borrosa, exacerbación de glaucoma de ángulo estrecho, constipación, retención urinaria, taquicardia, palpitaciones, pérdida de la acomodación ocular.
- Cardiovasculares: hipotensión postural (tolerancia). Menor riesgo con nortriptilina e ISRS. Arritmias, depresión miocárdica, alteraciones del ECG (inversión o aplanamientos de la onda T).
- Otros: sudoración paradójica excesiva, temblores musculares.

Ocasionales: Sedación, somnolencia y dificultad para la concentración; transición afectiva de depresión a excitación o hacia un estado maniaco depresivo, disfórico y agitado mixto. Convulsiones tónicoclónicas (bupropión a dosis altas y clomipramina).

Raros: Ansiedad, leucopenia, ginecomastia, galactorrea (mujeres), retraso del orgasmo o impotencia (común con ADT e ISRS), acúfenos, irritabilidad, fotosensibilidad, rash cutáneo, reacciones alérgicas (erupciones, ictericia), aumento de peso (excepto bupropión e ISRS).

Toxicidad aguda: comienza con efectos anticolinérgicos importantes, arritmias cardíacas, hipotensión y alteraciones neurológicas. Los ADT son utilizados con fines suicidas y las sobredosis entrañan riesgo para la vida. Ante una sobredosis por ADT, la diálisis y los diuréticos carecen de utilidad.

Síndrome por supresión de antidepresivos: trastornos digestivos, ansiedad, insomnio, manía, arritmias, malestar general, cefalea y agitación, pueden ocurrir entre las 24-72 h de la supresión. Ésta puede suceder por: fallo de cumplimiento, disminución de dosis o cualquier otra causa. Luego de 8 semanas de tratamiento con ADT, se requiere supresión gradual.

Tabla 23.4. Efectos indeseables de los diferentes grupos de antidepresivos.

Fármaco	Anti-colinérgicos	Sedación	Insomnio/agitación	Hipotensión postural	Náuseas/Gastro-intestinales	Disfunción sexual	Aumento de peso	Mortalidad por sobredosis
1ª GENERACIÓN								
Tricíclicos								
Amitriptilina	++	++	-	++	-	+	++	ALTA
Clomipramina	++	++	+	++	+	++	+	Moderada
Imipramina	++	+	+	++	-	+	++	ALTA
Nortriptilina	+	+	+	+	-	+	-	ALTA
Heterocíclicos								
Maprotilina	++	++	-	-	-	+	++	ALTA
Mianserina	+	++	-	-	-	-	-	Baja
Trazodona	-	++	-	++	-	-	+	Baja
2ª GENERACIÓN (**)								
ISRS								
Fluoxetina	-	-	+	-	++	++	-	Baja
Paroxetina	-	-	+	-	++	++	-	Baja
Sertralina	-	-	+	-	++	++	-	Baja
3ª GENERACIÓN								
NaSSA, IRSN, IRNa*								
Mirtazapina	-	++	-	-	-	-	++	Baja
Venlafaxina	-	-	+	-	++	++	-	Baja
Reboxetina	+	-	-	-	-	+	-	Baja

++ Relativamente frecuente o grave

+ Puede ocurrir o moderado

- Raro o leve

* Se dispone de menos información sobre el perfil de efectos secundarios de los antidepresivos de tercera generación, especialmente de reboxetina, que del resto de antidepresivos.

** Síndrome serotoninérgico.

Síndrome serotoninérgico: es un problema potencial con los ISRS (ver manifestaciones).

Manifestaciones del síndrome serotoninérgico con ISRS:

- Cambios en el estado mental.
 - Confusión.
 - Hipomanía.
- Agitación, acatisia, convulsiones, coma.
- Ataxia, hiperreflexia.
- Mioclonias, rigidez muscular.
- Diaforesis.
- Escalofríos, sudoración, hipertermia.
- Temblores, tremor.
- Náuseas, diarreas, dolor abdominal.
- Priapismo.
- Colapso cardiovascular, muerte.

Puede ser letal y debe tenerse presente ante el uso y abuso de los ISRS, sobre todo si se utilizan en combinaciones de dos o más antidepresivos o con sustancias que potencian la mediación serotoninérgica (buspirona o el L-triptófano). Se han descrito casos relacionados con la combinación de ISRS e IMAOs y

también con la combinación de alguno de los anteriores con la hierba de San Juan (hierbas o arbustos del género *hypericum*).

Los grupos más empleados en el tratamiento de la depresión han sido los ADT y los ISRS. 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.

Los antidepresivos se diferencian tan poco, en cuanto a su eficacia, que al elegirlos debemos prestar mayor atención al perfil de efectos secundarios, la tolerabilidad, la seguridad y la relación costo/beneficio de éstos.

Antidepresivos en los niños:

- No hay eficacia comprobada de los ADT.
- Son más vulnerables a la cardiotoxicidad y convulsiones por ADT.
- Existen reportes de muerte por intentos suicidas con desipramina y con algunos ISRS.
- Deben evitarse los IMAO en menores de 12 años.

Los ADT e ISRS deben limitarse en el embarazo: la categoría de riesgo para el embarazo, de la amitriptilina e imipramina, es D; para la desipramina, C y para los ISRS, categoría B. Existen 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 ADT, aunque se excretan por la leche materna, no están contraindicados en mujeres que lactan; pero no se recomiendan los ISRS. Deben extremarse 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 administrar IMAO en embarazo y la lactancia. En las embarazadas con depresión, se prefiere el tratamiento no farmacológico; la terapia electroconvulsiva puede ser segura y eficaz en la depresión grave.

Interacciones de los antidepresivos. Los antidepresivos pueden causar efectos adversos por interacciones medicamentosas o con alimentos (cuadro 23.3). 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.

Entre las interacciones de importancia se pueden mencionar:

- Reducen su fijación a las proteínas plasmáticas al competir con: difenilhidantoína, fenilbutazona, ASA, fenotiacinas.
- Aumenta su efecto al unirse a: neurolépticos, metilfenidato, anticonceptivos orales.
- Disminuye su efecto junto a: barbitúricos, anticonvulsivantes y tabaquismo.
- Potencian el efecto del alcohol y otros sedantes.
- Interacción grave si se combinan IMAO y ADT (toxicosis del SNC con hiperpirexia, convulsiones y coma).
- IMAO y neurolépticos o ISRS, juntos provocan síndrome serotoninérgico.
- IMAO y levodopa, administrados conjuntamente provocan agitación e hipertensión arterial.
- IMAO, junto a alimentos con alto contenido en tiramina (cuadro 23.3), provocan descarga y efecto prolongado de catecolaminas (efecto simpaticomimético de la tiramina, al no ser metabolizada por la MAO). Los quesos maduros y productos de hongos concentrados, son los alimentos de mayor riesgo; provocan hipertensión arterial aguda, cefalea

pulsante severa y ocasionalmente, hemorragia intracraneal. Este tipo de interacciones tipo “reacción al queso”, es menor con los IMAO reversibles.

- Precaución de unirlos a antiparkinsonianos y antipsicóticos de baja potencia.
- No asociar IMAO junto a: anestésicos (excepto lidocaína y procaína), antiasmáticos, alfa-metildopa, guanetidina, reserpina, pargilina, L-dopa, L-triptófano, narcóticos, dextrometorfano, simpaticomiméticos, ISRS y clomipramina.

Vías de administración y rango de dosis. Ver tabla 23.5.

Cuadro 23.3. Alimentos ricos en tiramina incompatibles con los IMAO.

Quesos fermentados	Habas
Hígado	Café o té en cantidad
Embutidos curados	Yogurt
Extractos de carne	Vino rojo de Chianti
Pescados secos	Pasas e higos secos
Sopa de sobre o lata	Aguacate
Caviar y sucedaneos	Plátano
Gambas	Cerveza
Caracoles	Vinos aromáticos

Tabla 23.5. Rango de dosis y vías de administración de los antidepresivos.

Nombre	Dosis ordinaria	Dosis máxima	Vía de administración
Amitriptilina	100-200 mg/d	25-300 mg/d	oral, parenteral
Imipramina	100-200 mg/d	25-300 mg/d	oral, parenteral
Desipramina	100-200 mg/d	25-300 mg/d	oral
Fluoxetina	20-40 mg/d	5-80 mg/d	oral
Sertralina	100-150 mg/d	50-200 mg/d	oral
Trazodona	150-200 mg/d	50-600 mg/d	oral
Bupropión	200-300 mg/d	100-450 mg/d	oral

Usos. Depresión mayor del adulto. Supresión rápida, pero temporal, de la enuresis en niños y en pacientes geriátricos (25 mg de imipramina al acostarse). Hiperactividad con déficit de atención. Trastornos graves de ansiedad, síndrome de pánico, enfermedad obsesivo-compulsiva.

El tratamiento electroconvulsivo es más rápido y eficaz en pacientes con depresión aguda grave y a veces, salva la vida en posibles pacientes suicidas.

PAE (antidepresivos)*Valoración*

- Interrogar al paciente, sobre todo en ancianos, acerca de patologías asociadas que puedan agravar el curso de la depresión, como son: deshidratación, desequilibrio ácido-básico, anemia, infecciones, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demencia y enfermedad de Parkinson.
- Indagar acerca del uso de fármacos que causan depresión (cuadro 23.4).
- Indagar sobre intentos suicidas y el uso, pasado o presente, de sustancias como café, tabaco, alcohol o drogas ilícitas.
- Interrogar sobre el uso de otros fármacos antidepresivos con anterioridad, pues debe existir un plazo de, al menos 2 semanas, entre la interrupción de los IMAO y la administración de fluoxetina o de los ISRS de modo general, para evitar interacciones.
- Estar al tanto de las diferencias étnicas y las respuestas al tratamiento. Los asiáticos e hispanos responden a dosis menores que los caucásicos y los efectos indeseables aparecen también a dosis menores.
- Tener presente que los antidepresivos son el grupo farmacológico que causa más muertes por intoxicación. Las primeras manifestaciones pueden ser somnolencia extrema y en minutos, aparecer arritmias, convulsiones y coma.
- Vigilar estrechamente al enfermo durante los primeros 15 días del tratamiento, etapa en que se incrementa el riesgo de suicidio.
- Vigilar la inversión del humor y la aparición de delirio.
- Observar la aparición de efectos neurológicos (síndrome temblor-disartria). Explicar al enfermo estos síntomas y ayudarlo a superar las dificultades y molestias que entrañan.
- Vigilar la aparición de estados confusionales en el paciente anciano.
- Vigilar la aparición de hipotensión ortostática. Enseñar al paciente a levantarse de la cama o de una silla de forma pausada.
- Tener presente que la aparición de trastornos en la erección y la eyaculación, que pueden provocar estos fármacos, influyen en la calidad de vida del paciente.
- Velar por los patrones de sueño, el que se efectuará según sea el antidepresivo empleado.

- Evitar el uso de otros depresores centrales, alcohol y algunos alimentos, en caso de estar tomando IMAO inespecíficos.

Intervención

- Chequear la dosis con precisión, pues una sobredosis puede ser riesgosa para el paciente, sobretodo con los ADT, que pueden llevarlos a arritmias fatales.
- Realizar el cálculo de la dosis diaria de los ADT. Es preferible administrarlos en una sola dosis nocturna, aunque algunos médicos prefieren indicarla en dosis repartidas.
- Administrar junto a alimentos para disminuir los efectos gastrointestinales.
- Verificar que se reajusten las dosis, en caso de usar ISRS en pacientes insuficientes renales y hepáticos.
- Administrar la fluoxetina junto a alimentos y preferible-mente, en una sola dosis en la mañana, en caso de sobrepasar los 20 mg se dividirá la dosis en 2 tomas.

Educación paciente-familia

- Dar a conocer que los psicofármacos no actúan, regularmente, de manera rápida en el tratamiento de la depresión y los trastornos psicóticos, por lo que se hace necesario la cooperación con el cumplimiento del tratamiento.
- Orientar sobre la aparición de efectos indeseables comunes y cómo hacer para disminuir algunos, así como de los riesgos de asociaciones medicamentosas antidepresivas y cómo debe respetarse el tiempo de suspensión entre la administración de fármacos de diferentes grupos.
- Dar a conocer que los ISRS pueden provocar excitación e insomnio en ancianos
- No administrar antidepresivos durante el embarazo, ni en mujeres que lactan.
- Advertir que al notar mejorías, no se debe suspender el fármaco, pues pueden ocurrir recaídas.
- Orientar sobre alimentos y bebidas que pueden interferir con antidepresivos IMAO inespecíficos y poner en riesgo de crisis hipertensivas.

Evaluación

- Comprobar y anotar la aparición de efectos terapéuticos y tóxicos, luego de la toma de medicamentos y la evolución de las alteraciones psíquicas o conductuales, para ayudar a la valoración por el galeno de la relación riesgos/beneficios del fármaco elegido y a optar por mejores alternativas, en caso de ser necesario.

Cuadro 23.4. Fármacos que pueden ser causa de depresión.

Antihipertensivos:	reserpina, metildopa, propranolol, clonidina.
Contraceptivos orales:	progestágenos.
Psicofármacos:	fenotiacinas y benzodiazepinas.
Antiulcerosos:	cimetidina.
Otros:	levodopa, corticoides, primaquina, teofilina, anticonvulsivantes, isoniácida, ácido nalidíxico.

Medicamentos usados en el tratamiento de la manía

Sales de litio

El carbonato de litio es de elección en el tratamiento de la fase maníaca del desorden afectivo bipolar (enfermedad maníaco-depresiva) y se usa como profiláctico de esta enfermedad, pues previene las oscilaciones de los estados del ánimo y de esta manera, reduce ambas fases de la enfermedad.

Acciones farmacológicas. A concentraciones terapéuticas (1 mmol/L), no producen casi efectos psicotrópicos en individuos normales, ni efecto sedante, depresor o euforizante. 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. En maníacos, corrigen los trastornos del sueño.

Mecanismo de acción. Las sales de litio provocan muchos cambios bioquímicos, pero cómo se relacionan con sus efectos terapéuticos en el tratamiento de la manía, está aún por dilucidar. Es posible que los efectos del litio sobre la distribución del sodio, calcio, magnesio y el metabolismo de la glucosa, contribuyan a los efectos antimaníacos y que ejerzan una acción moduladora, al inhibir la secreción de noradrenalina y dopamina en las terminaciones nerviosas e intensificar la descarga de serotonina. Provocan también un incremento en la inactivación de aminas.

Farmacocinética. La farmacocinética del litio es variable entre individuos, pero estable con el tiempo en cada paciente. Su absorción por el tubo digestivo, al administrarlo por vía oral, es rápida y aparece concentración en el plasma a las 2-4 h, siendo máximas a las 8 h. No se une a las proteínas plasmáticas. Entra lento a las células, al líquido extracelular y alcanza el líquido cerebrovascular a las 24 h, donde su concentración es del 50 % de la plasmática. Posee bajo volumen final de distribución (0,7-0,9 L/kg) y no es

metabolizado. La mitad de la dosis se excreta por vía renal dentro de las 12 h de su administración oral y el remanente se excreta en las próximas 1-2 semanas. Esta fase lenta de excreción, explica la acumulación progresiva con una dosis regular. El $t_{1/2}$ es de 20-24 h. Ocurre reabsorción tubular proximal (80 %) y su depuración renal (20 % la de la creatinina) es menor en ancianos y mayor en jóvenes.

Las sales de litio poseen un estrecho margen terapéutico (concentración plasmática de 0,5-1,5 mmol/L), por lo que el monitoreo es esencial.

Las pérdidas de sodio por alguna enfermedad, sudoración excesiva, dietas o administración de diuréticos, desajustan los regímenes de dosis y elevan la concentración del litio. También se eliminan por las heces (1 %), el sudor (4-5 %), la saliva (duplica la concentración plasmática) y las lágrimas (similar al plasma); ello hace posible que estos líquidos sirvan para el monitoreo del litio, en lugar del plasma. No deben ser administrados en mujeres que lactan, puesto que se excretan por la leche materna. Clasifica en la categoría D de riesgo para el embarazo.

Efectos indeseables

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y diarreas profusas.
- Temblores gruesos, ataxia y convulsiones.

Luego puede ocurrir:

- Letargo, debilidad y disminución del nivel de conciencia, que puede llegar al coma.
- Poliuria, polidipsia, retención de sodio (edema pretibial), micción imperiosa, incontinencia urinaria, debilidad muscular.

Con el tratamiento prolongado, puede ocurrir riesgo de daño tubular renal severo, por lo que debe evaluarse la función renal.

Ocasionales: leucocitosis, erupción cutánea, acné, aumento de peso, arritmias cardíacas, hipotensión y albuminuria.

Rara vez: pseudotumor cerebral, bocio, hipotiroidismo. Coloración azulada de la piel, frialdad de miembros.

No existen antidotos para una intoxicación por litio, por lo que el tratamiento incluirá medidas de sostén (los antipsicóticos previenen las náuseas) y se reserva la diálisis para casos graves.

Interacciones con otras sustancias. Pueden aumentar la toxicidad de las sales de litio:

- Diuréticos depletos de sodio.

- Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.
- Antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, haloperidol, carbamazepina, fenitoína.
- Metildopa.
- Metronidazol.

Disminuyen el efecto terapéutico por aumento de la excreción del litio:

- Cafeína, teofilina y medicamentos que contienen sodio (bicarbonato de sodio, cloruro de sodio).

Enmascaran signos de una intoxicación por litio:

- Los antipsicóticos, por ser antieméticos, pueden enmascarar los vómitos, signos tempranos de intoxicación por este metal.

Interacción con las pruebas de laboratorio: aumentan las cifras de glucosa en sangre.

Usos. Útiles en la prevención de las recurrencias de la enfermedad maniaco-depresiva bipolar, en adultos y adolescentes sanos. Al inicio se pueden usar neurolépticos o benzodiazepinas, sedantes potentes; luego el litio por varios meses, hasta la recuperación total de la crisis. La interrupción del tratamiento se relaciona con las recurrencias tempranas y conducta suicida.

En la manía aguda, a pesar de su eficacia, no se utilizan como monoterapia. por su lento inicio de acción y las dificultades en pacientes agitados que no cooperan.

Contraindicaciones y precauciones. *Contraindicaciones:* enfermedades renales graves, deshidratación, depleción de sodio, enfermedad de Addison, enfermedad del seno sinusal, en pacientes postinfarto del miocardio, embarazo, parto, lactancia, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, colitis ulcerosa y psoriasis.

Precauciones: velar por la ingestión normal de sodio en los pacientes que las toman, e indicarlo, en pacientes con enfermedades generales graves, previa valoración de una relación beneficio/riesgos favorable.

Suministrarlos con cautela en insuficientes renales, ancianos, síndromes orgánicos cerebrales, alteraciones cardiovasculares, colon irritable, epilepsia, enfermedad de Parkinson y en pacientes que usen diuréticos.

No administrarlos en mujeres que lactan, pues se corre el riesgo de poder afectar los sistemas renal y neurológico, inmaduros del lactante. De ser imprescindible su uso, se recomienda que el amamantamiento se produzca inmediatamente antes de la toma de la siguiente dosis de litio. Se contraindican durante el embarazo, por su potencial teratogénico. Pueden pro-

vocar alteraciones cardiovasculares en el feto, bocio neonatal, depresión del SNC e hipotonía. 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.

No se aconseja el uso de litio en menores de 12 años y en ancianos se tendrá presente que pueden alcanzar concentraciones terapéuticas con dosis más bajas.

Presentación, vías de administración y rango de dosis. Ver tabla 23.6.

Por su estrecho margen terapéutico, es obligado su monitorización (medir concentración sanguínea) y no será usado, si esto no es posible. Las dosis diarias se dividen en 2 tomas al día. Existen comprimidos o cápsulas de carbonato de litio clásicas o de liberación lenta y una presentación líquida de citrato de litio.

Tabla 23.6. Concentraciones séricas y rangos de dosis del carbonato de litio.

Concentraciones séricas terapéuticas	Dosis inicial (*)	Dosis máxima
Adulto		
Episodio agudo: 0,8 a 1,2 mEq/L.	300 a 600 mg, vía oral, c/ 8 h	2,4 g diarios
Niños mayores de 12 años	15 a 20 mg /kg/d, c/ 8 a 12 h.	
Mantenimiento: 0,5 a 1,0 mEq/L.	300 mg, vía oral, c/ 6 a 8 h.	

*Ajustes, según necesidades y tolerancia, se realizarán semanalmente según concentraciones séricas.

Presentaciones:

Carbonato de litio (cápsulas): contiene 8 meq de Li por 30 mg de la sal carbonato.

Citrato de litio (jarabe): contiene 8 meq de Li por 5 mL.

Otros estabilizadores del estado del ánimo

En ocasiones, por las limitaciones y efectos adversos de las sales de litio, se emplean otros antimaníacos o estabilizadores del ánimo como: carbamazepina, ácido valproico (los mejores) y clonazepam (BZD anticonvulsiva, sedante y antimaníaca a corto plazo). Para la manía aguda se emplean: lamotrigina, topiramato (estabilizador del estado de ánimo) y gabapentina (trastorno bipolar).

PAE (sales de litio)

Valoración

- Interrogar al paciente acerca de enfermedades que pueden comprometer el uso de estos fármacos

- (trastornos renales, cardiovasculares, convulsiones, diarreas o desequilibrios hidrominerales) o la toma de otros fármacos que interactúen con el litio y elevarían el riesgo de toxicidad.
- Verificar que se realice, previo al inicio del tratamiento, una evaluación del estado del paciente mediante conteo celular, química sanguínea, análisis de orina, función del tiroides y electrocardiograma (ECG).
- Puede aparecer edema pretibial, que desaparece en varios días.

Intervención

- Preparar el medicamento y administrarlo en la dosis y horarios establecidos.
- Realizar monitoreo del litio, según las pautas establecidas una vez que se inicia el tratamiento, así como las adecuaciones necesarias. El litio se medirá en plasma a los 4 días de iniciado el tratamiento, después semanal hasta que esté estabilizado y a partir de aquí, cada 3 meses como mínimo. Las muestras de sangre, para determinación del litio, se extraerán por la mañana, en ayunas y después de transcurridas 10-12 h de la última dosis. La sangre se recogerá en tubo, sin aditivos (puesto que algunos contienen litio).
- Velar porque el enfermo mantenga una ingesta adecuada de sodio y líquidos y en caso de diarreas, vómitos o infección intercurrente, sobre todo si existe sudoración profusa, deberá reducirse la dosis o suspender el tratamiento. Los ajustes de dosis se vigilarán celosamente.
- Tener presente, en mujeres embarazadas o que lactan, ancianos, niños o pacientes que serán sometidos a cirugía, las orientaciones descritas en precauciones.
- Vigilar que no se produzca la retirada brusca del fármaco y mantener una constante anamnesis farmacológica, para descubrir cualquier interacción potencial.
- Seguir la evolución de la enfermedad (por fases y riesgos de recurrencia).
- Vigilar el mantenimiento de dosis terapéuticas, las interacciones con otros fármacos y el riesgo de que enfermedades concomitantes aumenten la toxicidad del litio.
- Administrar con comidas para paliar las molestias gástricas.

Educación paciente-familia

- Advertir la necesidad de que el enfermo ingiera adecuada cantidad de líquidos y que no restrinja la sal.

- Orientar que, en caso de síntomas de hipotiroidismo (sensación de frío, letargia, de mayor riesgo en mujeres), solicitará atención médica.
- Advertir que, en caso de sospecha de embarazo, se suspenderá el tratamiento y se acudirá al médico.
- Contraindicado en menores de 12 años.
- Informar la importancia y pautas a seguir para el monitoreo del litio.
- Orientar al paciente evitar realizar tareas que requieran máxima atención y en caso de necesitar conducir vehículos, hacerlo con extrema precaución.
- Indicar al paciente acerca de enfermedades e interacciones con fármacos que pueden aumentar el potencial tóxico del litio.
- Advertir sobre los síntomas y signos de la intoxicación por litio y que deben estar atentos a su posible aparición.

Evaluación

- Mantener estricta observación y valoración de la evolución del paciente, de acuerdo al tratamiento indicado.
- Avisar al médico ante eventualidades (diarreas, sudoraciones profusas, desequilibrio hidromineral u otras), para que lo tenga en cuenta al establecer las pautas del tratamiento.
- Evaluar los efectos terapéuticos del medicamento, así como la aparición de efectos adversos que conlleven incluso, a hacer alguna recomendación y variación en el plan de acción.
- Vigilar la función tiroidea (cada 6-12 meses, ante el riesgo de hipotiroidismo) y la renal.
- Vigilar las modificaciones del comportamiento del paciente y la aparición de posibles efectos adversos y anotar en la historia de enfermería.

Medicamentos usados para la psicosis (antipsicóticos o neurolépticos)

Antes conocidos como “tranquilizantes mayores”, en la actualidad este término se ha abandonado. Muchos provocan *síndrome neuroléptico*, caracterizado por enlentecimiento psicomotor, tranquilidad emocional e indiferencia afectiva ante estímulos externos, por lo que se les llamó neurolépticos. Se pensó que este síndrome explicaría los efectos terapéuticos, pero el advenimiento de nuevos fármacos, que carecían de estas manifestaciones y mantenían su eficacia, hizo excluir este supuesto.

Clasificación de los antipsicóticos. Existen diversas clasificaciones, atendiendo a su estructura química o su potencia (tabla 23.7).

Las diferencias de potencia, no alteran su efectividad, ni varían la significación de los efectos adversos que provocan (tablas 23.8 y 23.9). Los más

Tabla 23.7. Clasificación de los antipsicóticos o neurolépticos según su estructura química y potencia.

Principales categorías	Estructura química	Ejemplos	Potencia antipsicótica
Antipsicóticos típicos	Fenotiacinas		
	Alifáticas	Clorpromacina**	Baja
	Piperidínicas	Tioridacina**	Baja
	Piperacínicas	Trifluoperacina** Flufenacina *	Alta
	Butirofenonas	Haloperidol * ** Droperidol	Muy alta
		Pimocida**	
	Tioxantenos	Fluspirileno*	Alta
Antipsicóticos atípicos	Piperacínicos	Clopentizol Tiotixeno	Algunos Alta
	Dibencepinas	Loxapina	Alta
		Clozapina	Baja
	Otros	Olanzapina	
		Molindona	
		Sulpiride Risperidona	

(*) Existen preparados de acción prolongada.

Modificado de: Ortiz Lobo A., De la Mata Ruiz I. Nuevos Antipsicóticos.

Inf. Ter. Sist. Nac. Salud 2001; 25:1-8. <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

Inf. Ter. Sist. Nac. Salud 2001; 25:1-8. <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

(**) Fármacos del Formulario Nacional de Medicamentos, Cuba, 2006.

Tabla 23.8. Acciones relevantes de los neurolépticos atendiendo a su potencia de acción.

Potencia	Extrapiramidalismo	Acciones Efecto anticolinérgico	Sedación	Hipotensión
Alta potencia Trifluoperacina Haloperidol	Mucho	Poco	Poca	Poca
Baja potencia Clorpromacina Tioridacina**	Poco o ninguno	Mucho (excepto clorpromacina que es poco)	Mucha	Mucha

(**) Actualmente retirada del mercado en algunos países por su cardiotoxicidad.

Tabla 23.9. Frecuencia relativa de efectos adversos comunes de los antipsicóticos, a dosis terapéuticas usuales.

Psicofármacos	Sedación	Hipotensión postural	Efecto anticolinérgico	EEP	Ganancia de peso
Antipsicóticos atípicos					
Clozapina	+++	+++	+++	+	+++
Olanzapina	+++	+	++	+	+++
Risperidona	++ (inicialmente)	+++ (inicialmente)	0	++	++
Antipsicóticos típicos					
Clorpromacina	+++	+++	+++	++	+++
Flufenacina	+	+	+	+++	+++
Haloperidol	+	+	+	+++	++
Pimozida	++	+	+	+++	+
Tioridacina	+++	+++	+++	+	+++
Trifluoperacina	+	++	+	+++	++

Modificada de la Tabla 2 de Keks NA. Are atypical antipsychotics advantageous? - The case for. Aust Prescr 2004; 27:146-9.

potentes son los de mayores efectos indeseables. De acuerdo a su potencia, son de baja la clorpromacina, tioridacina y clozapina; la trifluopromacina, loxapina y molindona son de media potencia y de alta, la trifluoperacina, flufenacina, fluspirileno, haloperidol y tiotixeno.

Otra clasificación los divide en típicos o atípicos, éstos últimos de baja afinidad por los receptores dopaminérgicos y menor riesgo de extrapiramidalismo (tablas 23.7 y 23.9). Entre los antipsicóticos típicos o clásicos tenemos a la clorpromacina, que es el fármaco prototipo del grupo.

Acciones farmacológicas. Sedación al inicio del tratamiento, varía de acuerdo al fármaco y se desarrolla tolerancia al efecto.

- Son ansiolíticos, pero no se utilizan con este fin, por sus efectos autonómicos y neurológicos adversos. Paradójicamente pueden producir ansiedad intensa e inquietud (acatisia).
 - Efectos extrapiramidales (EEP): distonía aguda, parkinsonismo, acatisia, discinesia tardía.
 - Síndrome neuroléptico: dado por disminución de la iniciativa, del interés por el ambiente y 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: depende del fármaco y la vía de administración seleccionada. Los síntomas desaparecen gradualmente. A las 2-3 semanas del tratamiento se controla la excitación psicomotora, la inquietud, irritabilidad, agresividad e insomnio. Los síntomas afectivos (ansiedad, depresión, tendencia esquizoide) responden a las 5 semanas y los últimos en controlarse o son los síntomas relacionados con las funciones perceptivas y cognoscitivas (alucinaciones, delirios y pensamiento desorganizado o incoherente), en alrededor de la sexta a octava semana.
- Con los neurolépticos incisivos (flufenacina, trifluoperacina), el control de síntomas puede ocurrir a la inversa; lo que permite usarlos en trastornos agudos psicóticos.
- Acatisia, pueden aliviar los signos catatónicos, pero inducir rigidez. Este efecto desaparece al suspender el fármaco o adicionando un antiparkinsoniano.
 - Efectos en el sueño: normalizan los trastornos del sueño en pacientes psicóticos. Los neurolépticos más potentes no producen somnolencia.
 - Efectos en áreas específicas del sistema nervioso:

- Corteza cerebral: disminuyen el umbral convulsivo, sobre todo los de potencia baja, y pueden inducir convulsiones en pacientes con predisponentes. Los piperacínicos (flufenacina, trifluoperacina) se pueden usar con seguridad en epilépticos, si se usan en dosis moderadas, de manera gradual y se mantiene el tratamiento anticonvulsivo.
 - Ganglios basales: los EEP se deben a sus efectos antidopaminérgicos D_2 . Los atípicos (baja afinidad D_2) tienen poca tendencia a producirlos, mientras que los clásicos causan diferentes reacciones extrapiramidales (de carácter hipercinético e hipo o acinético). Aquellos con potente efecto anticolinérgico (tioridacina), producen menos extrapiramidalismo (tabla 23.9). En tratamientos prolongados aparece tolerancia a algunos efectos extrapiramidales.
 - Sistema límbico y mesocortical: posibles sitios de acción para los efectos antipsicóticos, por el bloqueo dopaminérgico D_2 .
 - Hipotálamo y sistema endocrino: incrementan la secreción de prolactina (excepto clozapina), efecto reversible al cesar el tratamiento y al que no se provoca tolerancia. Aparece ingurgitación mamaria y galactorrea, incluso en varones que reciben altas dosis. Deben evitarse en pacientes con carcinoma mamario y sobre todo, con metástasis.
- Algunos neurolépticos reducen la secreción de gonadotropinas, estrógenos y progestágenos (explican la amenorrea), inhiben la descarga de hormona liberadora de corticotropina e interfieren en la secreción de hormona hipofisaria del crecimiento, aunque 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 individuos prediabéticos, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y la liberación de insulina. La clorpromacina puede producir hipotermia o hipertermia, según la temperatura ambiente.
- Tallo cerebral: deprimen los reflejos vasomotores, explicando así parte del efecto hipotensor.
 - Zona quimiorreceptora de disparo emético bulbar: a bajas dosis son antieméticos si el vómito o náusea proviene del estímulo de receptores dopaminérgicos, pero carecen de efecto cuando la émesis es por acción local en el tubo digestivo.

- Sistema nervioso autónomo: son antagonistas de los receptores periféricos α -adrenérgicos, $5HT_2$ y H_1 , bloquean la captación intraneuronal de catecolaminas. La clorpromacina (anticolinérgico intermedio) puede provocar miosis (α -bloqueo), mientras que la tioridacina (el más potente anticolinérgico del grupo de las fenotiacinas), provoca midriasis. Producen constipación, reducción de las secreciones y la motilidad gástrica, disminución de la sudoración y la salivación. La retención urinaria es rara y ocurre en pacientes prostáticos. Los antipsicóticos potentes producen efectos anticolinérgicos con menor frecuencia (tabla 23.8). La tioridacina inhibe la eyaculación, sin interferir con la erección (por bloqueo α).
- Cardiovascular: estos efectos resultan de combinación de efectos vasculares, cardíacos, centrales y autonómicos. Pueden producir hipotensión postural leve (sistólica), a la que se desarrolla tolerancia. Persiste, sobre todo en ancianos y es más relevante con clorpromacina y menor con tioridacina, haloperidol y los atípicos. Las fenotiacinas de baja potencia producen efecto inotropeo negativo. La tioridacina produce alta incidencia de cambios del ECG, arritmias ventriculares y muerte súbita, lo que explica su actual retiro del mercado en algunos países. Existen evidencias de mayor incidencia de arritmias y muertes en ancianos que la tomaban.
- Otros efectos: íctero obstructivo por hipersensibilidad y deben indicarse con precaución en pacientes con hepatopatía.

Mecanismo de acción. En los antipsicóticos típicos o clásicos (clorpromacina), el bloqueo postsináptico de los receptores de dopamina D_2 , a nivel mesolímbico, se correlaciona con la acción antipsicótica y a nivel nigroestriado, con la producción de efectos extrapiramidales (EEP). La clozapina, que pertenece a los atípicos, tiene alta afinidad por el receptor D_4 y menos por el D_2 y forman parte de su mecanismo, su bloqueo sobre los receptores dopaminérgicos D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 (especialmente D_4), serotoninérgicos 5-HT: 5-HT₂, 5HT₃ (especialmente 5-HT₂), noradrenérgicos (α_1 y α_2), histamínicos y colinérgicos (Fig. 23.3).

Farmacocinética. Algunos antipsicóticos siguen patrones erráticos e impredecibles de absorción. La administración intramuscular incrementa entre 4-10 veces la biodisponibilidad del fármaco activo. Como son muy lipófilas, se fijan a las membranas y proteínas y se acumulan en cerebro, pulmón y otros órganos bien perfundidos. Atraviesan la barrera placentaria y se excretan por la leche materna.

Por lo general, tienen vida media entre 20 y 40 h, los efectos biológicos de dosis únicas persisten durante 24 h, lo que permite su administración una sola vez al día, tan pronto como el paciente se adapta a los efectos adversos iniciales del fármaco.

El enantato y decanoato de flufenacina, luego de una inyección i.m. de depósito, tienen una vida media de 2-3 días y de 7-10 días, respectivamente.

Presentan metabolismo hepático y los metabolitos se excretan por la orina y en menor medida, por la bilis.

Efectos indeseables. Las principales diferencias entre los 2 grupos de antipsicóticos (típicos y atípicos) son los efectos secundarios (menores en los segundos) y el precio (menor en los primeros). Todos los antipsicóticos tienen efectos secundarios y la elección debe hacerse de acuerdo a las características de cada paciente. Los mensajes promocionales enfatizan en que los atípicos producen menos EEP que los clásicos y de ahí su ventaja terapéutica, pero estos obvian los efectos metabólicos de los últimos, por lo que en la actualidad se discute esta posible ventaja.

Efectos indeseables de los típicos:

Frecuentes: visión borrosa, congestión nasal, sequedad de la boca, cefalea, insomnio, mareo, vértigos, convulsiones, hiperpirexia, trastornos extrapiramidales (acatisia, discinesias, distonía aguda), hipotensión ortostática.

Ocasionales: retención urinaria, fotosensibilidad, erupciones, amenorrea, alteraciones de la libido, galactorrea, ginecomastia, aumento de peso, hiperglucemia, reacciones de hipersensibilidad, agranulocitosis, eosinofilia, leucopenia, leucocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, púrpuras.

Raros: alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, Torsades de Points). Esto ha llevado a sacar la tioridacina del mercado en muchos países, en Cuba se encuentra bajo vigilancia farmacológica en la actualidad. Otros efectos son: íctero obstructivo, delirio, agitación, estados catatónicos, retinopatía pigmentaria, síndrome neuroléptico maligno y priapismo.

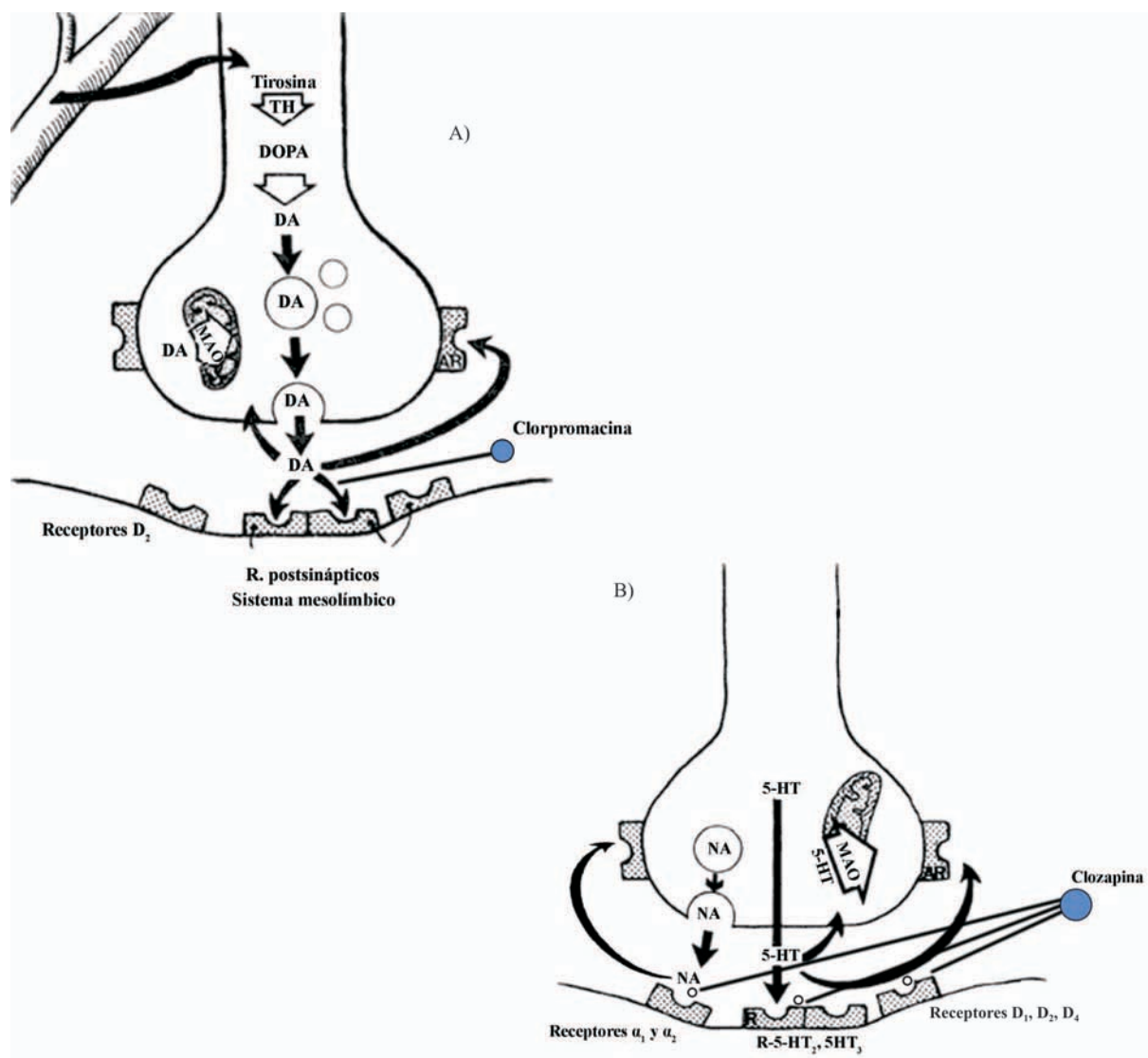


Fig. 23.3. Mecanismo de acción de los antipsicóticos. Los antipsicóticos típicos relacionan su mecanismo de acción con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂ (A), mientras que en los atípicos el bloqueo es a nivel de receptores alfa, serotoninérgicos y dopaminérgicos del sistema mesolímbico (B).

Los efectos secundarios de la clozapina, fármaco prototipo de los antipsicóticos atípicos se pueden ver en la tabla 23.10.

Efectos en las mujeres embarazadas o que lactan, niños y ancianos: la clorpromacina es categoría de riesgo C para el embarazo, atraviesa la barrera placentaria y es embriotóxica (aumenta la mortalidad neonatal en animales); hay reportes de ictericia, hipo e hiperreflexia, efectos extrapiramidales en neonatos cuyas madres recibieron fenotiacinas. Se distribuye en la leche materna, por lo que puede producir somnolencia y riesgo de distonías y disquinesia tardía en el lactante, puede incrementar la secreción de prolactina materna. La clozapina clasifica como categoría B, para el embarazo.

Los niños son más susceptibles (sobre todo casos de infecciones eruptivas y del SNC, gastroenteritis y deshidratación) a desarrollar EEP y efectos neuromusculares, especialmente distonías.

Los ancianos son más propensos a los efectos anticolinérgicos, EEP (discinesia tardía), hipotensión ortostática y riesgo de fracturas de cadera. En ellos pueden agravarse la retención urinaria, hipertrofia prostática, glaucoma, enfermedad de Parkinson (EEP), alteraciones de la función hepática, renal, cardiovascular, cerebrovascular y/o depresión respiratoria, discrasias sanguíneas. Disminuyen el umbral convulsivo.

Tabla 23.10. Prevalencia comparada de los efectos adversos más significativos de los antipsicóticos atípicos.

Efectos indeseados	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona
Extrapiramidales	+	+	Raro	++
Sedación	+++	++	++	++
Convulsiones	++	Raro	Raro	Raro
Anticolinérgicos	+++	++	++	+
Hipotensión ortostática	+++	+	+++	++
Taquicardia	+	Raro	+	+
Prolongación QT	Raro	Raro	+	+
Aumento de peso	+++	+++	++	++
Hiperglucemia	+++	+++	+	++
Hematológicos	+	Raro	Raro	Raro
Hiperprolactinemia	Raro	+	Raro	++
Disfunción sexual	+	+	Raro	++

Guía farmacoterapéutica: <http://www.fisterra.com/medicamentos/>; <http://www.fisterra.com/medicamentos/ficha.asp?cid=82#top>

Interacciones de los antipsicóticos. Pueden ser diversas (cuadro 23.5). Son impredecibles con los antihipertensivos por la hipotensión postural. Interfieren con algunos análisis de laboratorio y puede aparecer tolerancia anormal a la glucosa, aumento del colesterol y falsos positivos del test inmunológico del embarazo “in vitro”.

Presentación, vías de administración y rango de dosis. Ver tabla 23.11.

No existe un perfil de actividad específico de los diferentes neurolépticos para los diferentes síntomas. Las dosis para el tratamiento agudo y el mantenimiento varían entre individuos. Para los estados agudos se usan la vía i.m. u oral, dividido en 3 tomas, mientras que para el mantenimiento, es preferible, para mejorar el cumplimiento, administrar una dosis única nocturna. Se deben esperar de 10-14 días para obtener una mejoría significativa. Los preparados de acción retardada se administran por vía i.m. cada dos semanas o una vez al mes.

Los esquizofrénicos con tratamiento ambulatorio crónico usarán antipsicóticos de potencia elevada y de acción prolongada por vía parenteral. Los pacientes debilitados o con antecedentes de EEP, deben iniciar el tratamiento con dosis más bajas.

Usos. En el tratamiento de la esquizofrenia, emergencias en trastornos de conducta, prevenir recurrencias, terapia adyacente en la depresión psicótica y la manía, alternativa del tratamiento electroconvulsivante en la depresión grave con carácter psicótico y a veces, para tratar pacientes con trastornos psicóticos orgánicos. Las fenotiacinas se usan como antieméticos y el haloperidol en el tratamiento

de la Corea de Huntington. Las preparaciones depot se emplean en el tratamiento de mantenimiento. La clozapina es de mayor eficacia en pacientes esquizofrénicos resistentes a los antipsicóticos clásicos; pero en general, la eficacia de los atípicos no es superior a la de los convencionales para los síntomas psicológicos y de conducta de la demencia.

Tener siempre presente que el abordaje psicofarmacológico de las psicosis y la esquizofrenia, no puede desplazar las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales, sino complementarlas.

Contraindicaciones y precauciones. No existen contraindicaciones absolutas, pero sí precauciones al elegir el psicofármaco. Se usarán bajas dosis de antipsicóticos potentes en: pacientes con afecciones cardíacas, accidentes vasculares encefálicos, síndrome cerebral agudo agitado, demencia, delirios; ancianos, niños, pacientes con hepatopatía o problemas en la eyaculación.

PAE (antipsicóticos)

Valoración

- Interrogar al paciente acerca de condiciones preexistentes que deben ser valoradas antes de indicar los neurolépticos (trastornos renales, hepáticos, cardiovasculares, glaucoma, enfermedad de Parkinson, constipación crónica, hipertrofia prostática o embarazo).
- Interrogar acerca de antecedentes alérgicos o de otros efectos adversos, con la toma de cualquier medicamento y en especial, con los psicofármacos que tomará en esta ocasión.

Cuadro 23.5. Interacciones de los antipsicóticos.

Los antipsicóticos potencian:

- Depresores centrales (alcohol, anestésicos, sedantes, analgésicos, hinoanalgésicos, hipnóticos, antihistamínicos) y fármacos para el resfriado común.
- Otros anticolinérgicos (antiparkinsonianos y antidepresivos tricíclicos) y pueden provocar taquiarritmias, confusión y delirios, sobre todo al usar antipsicóticos- anticolinérgicos potentes (tioridacina, clozapina).

Los antipsicóticos inhiben:

- Agonistas dopaminérgicos directos o levodopa.
- Efecto antihipertensivo de la guanetidina (menor con antipsicóticos potentes).
- Anulan parcialmente el efecto inotrope positivo de la digital (tioridacina).

Fármacos que aumentan el efecto de los antipsicóticos:

- Betabloqueadores
- ISRS (fluoxetina)
- ADT e IMAO

Fármacos que disminuyen el efecto de antipsicóticos:

- Sedantes y anticonvulsivos inductores de enzimas microsomales hepáticas (carbamacepina, fenobarbital, difenilhidantoína, pero no el valproato).
- Los antiácidos (reducen la absorción gastrointestinal).

Otras interacciones de los antipsicóticos

- Con los tranquilizantes y ansiolíticos, aumenta la sedación.
- Con el alcohol, provoca exceso de sedación y acatisia.
- Conjuntamente con la epinefrina, produce una reacción paradójica en la tensión arterial.
- Produce antagonismo con los simpaticomiméticos.
- Cuando se combinan, determinados antipsicóticos con el litio, provocan EEP.
- El uso concomitante con agentes betabloqueadores puede resultar en aumento de la tensión arterial.

EEP: Efectos extrapiramidales.

Extraído de: Welcome to Psychotropic <http://www.psychotropics.dk/Sideeffects/index.asp>; <http://www.psychotropics.dk/StaticChapters/unwrap.asp?PURL=Ressource/SideeffectsHTML/antipsychotics.htm>

– Indagar sobre la toma de medicamentos capaces de provocar reacciones psicóticas (cuadro 23.6). – Revisar la existencia de estudios previos que evalúan el funcionamiento renal, hepático, hematológico y cardíaco (ECG). – Examinar al paciente, enfatizando en parámetros modificables por los medicamentos, como pueden ser: frecuencia cardíaca, respiratoria, tensión arterial y temperatura corporal. – Buscar la existencia de edemas, alteraciones oculares o en la piel y alteraciones funcionales hepáticas, renales, endocrinas, cardíacas, del sistema nervioso central y otras. – Valorar el estado general del paciente, su actividad motora, su conciencia, la existencia de ilusiones o alucinaciones u otras alteraciones de la conducta.	– Explorar el nivel de comunicación del paciente, su memoria y cualquier manifestación somática o psíquica, que nos permita descubrir cualquier cambio posterior al tratamiento. <i>Intervención</i> – Preparar adecuadamente, según la presentación de que dispongamos, la dosis indicada para cada paciente. – Observar la vía de administración y posibles disolventes a utilizar. – Hacer ajustes con los horarios de alimentación o tipos de alimentos, de ser necesario, en caso de administración oral. – Atender a posibles interacciones medicamentosas. – Velar por no afectar los horarios de descanso del paciente y repartir las dosis, en caso de ser necesario.

Tabla 23.11. Rango de dosis, presentación y vías de administración de los neurolépticos más empleados en el tratamiento de las psicosis.

Neuroléptico	Rango usual de dosis diaria (mg)*	Presentación (mg)	Vía de adm.
Clorpromacina	75-500	Gt.: 1mL=10 Tab.: 25-100 Amp.: 25/mL-50/2mL	oral oral i.m., i.v.
Tioridacina	300-600	Suposit.: 25	rectal
Trifluoperacina	5-20	Tab.: 25	oral
Flufenacina	5-20	Tab.: 1-5	oral
		Amp.: 25 mg/mL	i.m.
		Tab.: 2,5	oral
Haloperidol	1-7,5	Tab.:1,5	oral
		Amp.: 5 mg/mL	i.m., i.v.
Clozapina	25-50		
Pimozida	2-12 ‡	Tab.:1-4	oral

Gt.: gotas Amp.: ampulas Tab.: tabletas Suposit.: Supositorios
(*)Tomado de la tabla 2 de Keks NA. Are atypical antipsychotics advantageous? - The case for. Aust Prescr 2004; 27:146-9.

Cuadro 23.6. Fármacos que pueden causar reacciones psicóticas.

Estimulantes: simpaticomiméticos (anfetaminas).
Dopaminérgicos: L-dopa, bromocriptina.
Antiinflamatorios: indometacina, corticoides.
Cardiovasculares: procainamida, lidocaína, propranolol, clonidina.
Anticonvulsivantes: fenitoína, primidona, carbamazepina.
Otros: isoniácida, esteroides anabolizantes.

Cuadro tomado del Capítulo 9. Psicofármacos, de la Guía de la atención primaria, 1994.

- Adaptar la vía de administración o dosis al estado del paciente.
- Medir la tensión arterial cada 12 h, vigilando la aparición de hipotensión ortostática. Para evitar este efecto, se enseñará al paciente a levantarse de la cama o silla de manera pausada.
- Medir la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca cada 12 h. En caso de hipertermia, suspender el tratamiento.
- Vigilar y controlar la alimentación del paciente, asegurándole el suficiente aporte de líquidos.

Educación del paciente-familia

- Informar sobre la posibilidad de aparición de efectos indeseables y de su fácil corrección.
- Animar y/o ayudar a comer al paciente en caso de presentar anorexia o estar pasivo.
- Vigilar y controlar la aparición de fenómenos neurológicos.

- Orientar si el paciente presenta un parkinsonismo limitante, se debe ayudar y adecuar la consistencia de la dieta. En caso de una crisis distónica, será preciso tranquilizarlo, mientras el médico prescribe la medicación correctora oportuna.
- Advertir, de existir congestión nasal y sequedad de boca, imputables al tratamiento, que se administre frecuentemente pequeños sorbos de agua.
- Insistir en la correcta higiene buco-dental para prevenir la candidiasis, aftas y caries que se ven favorecidas por la hiposialorrea.
- Orientar al paciente y/o familiares que en caso de retención urinaria y/o estreñimiento, se debe tomar abundantes líquidos y dieta rica en fibras, para aliviar su aparición.
- Advertir evitar excesivas exposiciones al calor (duchas, saunas, baños de sol o excesivas actividades físicas en días calurosos) y en caso de fotosensibilidad o para prevenirla, sugerir espejuelos oscuros o proteger la piel con sombreros u otros protectores solares.
- Sugerir, en pacientes ambulatorios, el uso de algún identificador personal, donde se reflejen los medicamentos que toma en la actualidad.
- Advertir a los ancianos de pedir ayuda para levantarse, para prevenir las caídas.
- Orientar al paciente cómo ajustar las dosis según lo indicado por el médico y a no suspender bruscamente los tratamientos.

Evaluación

- Comprobar el efecto terapéutico y tóxico de los medicamentos que el paciente toma regularmente (cuadro 23.6).
- Relacionar la modificación de síntomas y signos patológicos de la enfermedad con los días de tratamiento, así como la aparición de efectos indeseables producto de la medicación o de las posibles interacciones, con otros medicamentos que tomaba el paciente.
- Monitorear periódicamente los análisis de laboratorio, que exploran respuestas clínicas indeseadas (estudios hepáticos, aumento de transaminasas, bilirrubina y fosfatas alcalina, colesterol alterado y aumento de prolactina, conteo de células sanguíneas).
- Evaluar los niveles de concentración plasmática de los antipsicóticos.

Medicamentos empleados en la hiperactividad y déficit de la atención en niños (estimulantes psicomotores o psicotónicos)

Los psicoestimulantes se usan para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), como coadyuvantes del tratamiento, cuando fallan otras medidas terapéuticas. Entre estos tenemos: el metilfenidato, la dextroanfetamina y pemolina. A pesar de que estos medicamentos tienen un efecto estimulante en la mayoría de las personas, tienen un efecto calmante en los niños y adultos con TDAH. Se han usado también con estos fines la clonidina, desipramina, imipramina y el bupropión.

Los psicoestimulantes, se pueden clasificar en: convulsivantes, estimulantes respiratorios o analépticos, estimulantes psicomotores o psicotónicos (anfetamina, metilfenidato, cafeína, cocaína), fármacos psicotípicos o psicodélicos. Estos tienen pocos usos clínicos aprobados; entre las limitantes del grupo tenemos: la farmacodependencia, los síntomas de abuso y adicción a los mismos. De ellos, solo se tratarán los psicotónicos.

Conforman el grupo: anfetamina, dextroanfetamina, dietilpropión y metilfenidato. Todos con efectos similares a la metilfenidato (MDMA) o éxtasis, que es de las drogas ilícitas.

De estos, el metilfenidato es el más empleado en el tratamiento del TDAH en niños, para mejorar el aprendizaje y su adecuación social, por lo que se le prestará mayor atención.

Metilfenidato

Comparte con la anfetamina (prototipo del grupo), la mayoría de sus efectos.

Acciones farmacológicas. Sus efectos predominan sobre las actividades mentales y no sobre las motoras. Aumenta la actividad psíquica y el rendimiento intelectual, pudiendo llegar a la excitación psíquica y el insomnio. Sus efectos psíquicos dependen de la dosis y de la personalidad del individuo. Ha sido 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, lo que

no es recomendado por su perfil adictivo y sus toxicidades.

Clasifica como categoría de riesgo C para el embarazo.

Puede provocar elevación de la tensión arterial, arritmias, inhibición de la motilidad gastrointestinal, midriasis, broncodilatación (sin repercusión clínica) y contracción del esfínter de la vejiga urinaria.

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

La administración continua de psicoestimulantes puede producir psicosis con alucinaciones, síntomas paranoicos, conducta agresiva y conducta estereotipada repetitiva. Cuando se suspende, luego de administración continua, puede aparecer sueño profundo, letargo excesivo, depresión, ansiedad, en ocasiones, intentos suicidas y frecuentemente, el individuo está hambriento.

Mecanismo de acción. Aunque es desconocido, se piensa que sus efectos en la conducta se deben a la liberación de catecolaminas (principalmente dopamina) en el cerebro.

Farmacocinética. Buena absorción por vía oral, llega a concentraciones máximas a las 2 h. Las concentraciones encefálicas son superiores a las plasmáticas. Su vida media es de 1-2 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, sudoración, taquicardia, palpitaciones, incrementos de la tensión arterial, alteraciones de la libido, impotencia.

Ocasionales: reacciones psicóticas, daño muscular (rabdomiólisis), complicaciones renales.

Raros: cardiomiopatía, retraso del crecimiento en niños (tratamientos prolongados).

Sobredosis aguda: hiperpirexia, midriasis, hiperreflexia, dolor torácico, arritmias cardíacas, confusión, estados de pánico, comportamiento agresivo, alucinaciones, delirio, convulsiones, depresión respiratoria, coma, muerte.

Interacciones

- IMAO, betabloqueadores: hipertensión severa.
- Antidepresivos tricíclicos: 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 puede incrementar el riesgo de arritmias cardíacas.
- Los ADT y los IMAO potencian el efecto de las anfetaminas.

Usos clínicos. Coadyuvante en el tratamiento del TDAH en niños, así como en síndromes hipercinéticos infantiles con disfunción encefálica mínima, donde mejora el comportamiento y la capacidad de aprendizaje, aunque no debe abusarse de su empleo. Se ha usado con efectividad dudosa en el tratamiento de la narcolepsia, asociado con los ADT, así como en la depresión; pero no supera a otros fármacos más específicos que se han tratado.

Se sugiere realizar evaluaciones periódicas del tratamiento y discontinuarlo, si no hay respuesta, luego del mes. Nunca se hará la supresión brusca del tratamiento. No se aconseja extender su uso después de la pubertad.

Contraindicaciones. En hipertensos severos, hipertiroides, pacientes con glaucoma, agitación e hiperexcitabilidad, antecedentes de alcoholismo, embarazo y lactancia.

Precauciones. Debe limitarse en pacientes con astenia, hipertensos leves, ansiedad, insomnio, agitación, esquizofrénicos, personalidad psicopática, fatiga crónica, hipertiroides, cardiopatas, insuficientes renales, aterosclerosis cerebral, síndrome de Tourette o predisposición a tics. En epilépticos, reducen el umbral convulsivo.

Presentación, vías de administración y rango de dosis. Se presenta en tabletas de 10 mg y el rango es de 10-40 mg/d, siendo la dosis máxima de 60 mg/d.

En niños, de 6 años o mayores, con TDAH: dosis inicial de 5 mg, vía oral, 1 o 2 veces al día; incrementos semanales de 5 a 10 mg, hasta un máximo de 60 mg/d. Administrar antes del desayuno y el almuerzo.

PAE (metilfenidato)

Valoración

- Comprobar que la presentación se ajuste a la dosis indicada por el prescriptor.

- Valorar historia de alergias y antecedentes patológicos que limiten o aumenten el riesgo de uso del metilfenidato.

Intervención

- Preparar y manipular el medicamento adecuadamente, teniendo en cuenta la dosis y horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Orientar que el paciente debe evitar la ingestión de bebidas alcohólicas.
- Advertir que se debe tener precaución al conducir vehículos u operar maquinarias, donde una disminución de la atención pueda originar accidentes.
- Señalar que este medicamento puede crear adicción y debe evitarse la supresión brusca del tratamiento.
- Educar al paciente acerca de los efectos indeseables comunes, entre ellos, la falta de sueño, así como de las medidas que pueden ayudar a contrarrestarlo, entre éstas: hacer ejercicios físicos todos los días, tomar un baño o ducha por la noche para ayudar a la relajación, asegurarse de que el dormitorio esté oscuro, fresco y tranquilo y beber un vaso de leche tibia antes de acostarse.
- Medir el peso corporal dos veces por semana y notificar al médico en caso de observar pérdidas de peso.
- Orientar, en caso de inadecuada alimentación o pérdida de peso, ingerir 3 comidas diarias y agregar algunos bocadillos entre las mismas.

Evaluación

- Comprobar la aparición del efecto terapéutico y tóxico.

Bibliografía

- Arguedas Quesada, J.A. (2003): Actualización en farmacoterapia. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Actualización Médica Periódica (Costa Rica), Número 22, Disponible en: www.ampmd.com.
- Baldessarini, R.J. (2003): Fármacos y tratamiento para los trastornos psiquiátricos. Depresión y trastorno de ansiedad. Capítulo 19. En Las bases farmacológicas de la terapéutica, McGraw-Hill Interamericana, 10^{ma} Edición. Goodman & Gilman, México, DF, pp. 455-492.
- Boletín Terapéutico Andaluz (1999): Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía. Monografía. Disponible en: www.easp.es/cadime.

- Brown University (2001): New Research: from atypical antipsychotics to antidepressants. *Geriatric Psychopharmacology*, 5 (4): 1-73. Disponible en: <http://www.BioMedNetReviews>.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 553 pp.
- Charney, D.S., Mihic, S.J., Harris, R.A. (2003): Hipnóticos y sedantes. Capítulo 17. En *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, McGraw-Hill Interamericana, 10^{ma} Edición. Goodman & Gilman, México, DF, pp. 407-436.
- Dickey, M. (2005): Trastorno de Ansiedad. Folletos del NIMH (National Institute of Mental Health del National Institutes of Health (NIH). Disponible en <http://www.nimhweb>. Acceso: 25 de Octubre del 2005.
- Fundación Instituto Catalán de Farmacología; Universidad Autónoma de Barcelona (2004): Gasto en medicamentos e innovación terapéutica. *Groc. Butlletí* 17 (4-5): 1-6, Disponible en: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/BG/bg175.04e.pdf>.
- Guía Farmacoterapéutica de Fistera. Consultado 31 de Julio del 2006. <http://www.fistera.com/material/medicamentos/enlaweb.asp>.
- Hardman, J.G., L.E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds. (2001): *Las bases farmacológicas de la terapéutica* [traducido del inglés] McGraw-Hill Interamericana, México, 10^{ma} ed., (2003), Vol. I, 10072 pp.
- Improving access and use of psychotropic medicines. Mental Health Policy and Service Guidance Package, World Health Organization, 2004.
- Insomnia: assessment and management in primary care. National institutes of health staff. US. Department of Health and Human Service. NIH Publication No. 98-4088.
- Kaplan, H., B. Sadock y J. Grebb (1997): Sinopsis de Psiquiatría. Editorial Médica Panamericana, Argentina, 7^{ma} ed., pp. 180-188.
- Manejo de la ansiedad, el insomnio y la depresión. Boletín de información terapéutica para la APS (Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología) Enero-Febrero, 7: 8-1, 1998.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): *Mosby's Pharmacology in Nursing*. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- National institutes of health staff. US. Department of Health and Human Service (1998): *Insomnia; assessment and management in primary care*. NIH Publication No98-4088, 16 pp. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/archives/insom_pc/insom_pc_archive.pdf.
- New Research: from atypical antipsychotics to antidepressants. Brown University *Geriatric Psychopharmacology*. Apr 2001, 5 (4): 1-73. Disponible en: <http://www.BioMedNetReviews>. Acceso el 15 de noviembre del 2001.
- Papel de enfermería en la evaluación y control de los efectos secundarios de los psicofármacos. Revisado: Diciembre de 2005. Disponible en http://www.geocities.com/oncenorte/ENFERMERIA_Psicofarmacos.htm.
- Potter, W.Z., Hollister, L.E. (2007). Antipsychotic Agents & Lithium. Antidepressant Agents. En: *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma} Edición, McGraw Hill-Lange, pp. 462-496.
- Pradillo García, P. (2003): *Farmacología en Enfermería*. Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, 534 pp.
- Royuela, A. (2000): Sueño y ansiedad. Diagnóstico y trastornos de la ansiedad en atención primaria. Disponible en: <http://www.faes.es/faes/cursoansiedadAP/curso/>. Acceso en 9 de agosto de 2000.
- Tamayo, J.M. (2003): *Psicofarmacología On-Line 2003* [citado 2006, junio 30, Disponible en URL: <http://psicofarmacologia.bizland.com/sección.html>].
- The Merck Manual Geriatrics (1995): *Psychiatric Disorders Depression*. Merck&Co, Section 4. 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 Andalucía. Disponible en: www.easp.es/cadime.
- World Health Organization (2005): Funk M., Improving access and use of psychotropic medicines. Mental Health Policy and Service Guidance Package. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/policy/improving_access_final_10_01_05.pdf.
- Zieher, L.M., S.A. Álvaro, D.O. Fadel, R.F. Iannantuono y H.A. Serra, eds. (2003): *Drogas antidepresivas*. En: *Colección de Farmacología. Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas*. Gráfica Siltor (Argentina), 3^{era}. Ed., Cap.12, pp.197-244.

Fármacos empleados en la enfermedad de Parkinson

Dra. Marlene García Orihuela

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por James Parkinson en 1817, constituye la forma más común de expresión del síndrome parkinsoniano, que se produce debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

Se trata de un proceso degenerativo del sistema nervioso central, con un curso crónico, progresivo e irreversible, cuyas manifestaciones clínicas están dadas por una afectación a nivel del sistema motor extrapiramidal, donde se incluyen unas estructuras anatómicas que conocemos como los ganglios basales (Fig. 24.1 y cuadro 24.1).

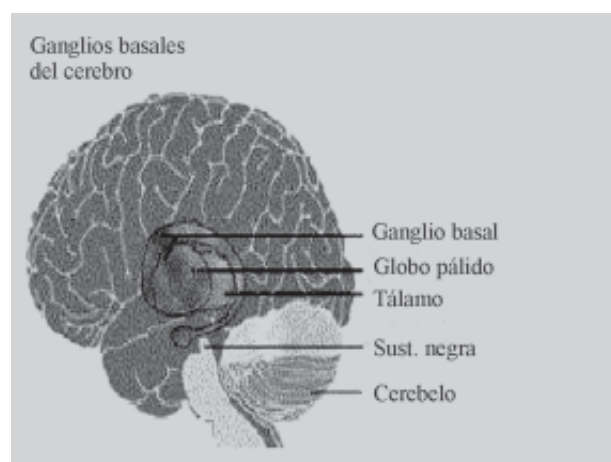


Fig. 24.1. Los ganglios basales y su relación con las estructuras del cerebro.

La disfunción de este sistema da lugar a respuestas motoras demoradas, incompletas e incontrolables, por esta razón la EP clasifica como un síndrome acinético e hipertónico, en el que hay disminución de los movi-

Cuadro 24.1. Los ganglios basales. Clasificación anatómica.

• Núcleo caudado	Neoestriado.
• Putamen	
• Globo pálido	Núcleo lenticular.
• Putamen	
• Núcleo caudado	Cuerpo estriado
• Putamen	
• Globo pálido	
• Claustro	
• Núcleo amigdalóide.	

mientos automáticos y de los movimientos asociados y un aumento del tono muscular.

Epidemiología. La enfermedad de Parkinson 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 y tiene el pico de máxima frecuencia en la séptima década de la vida, con una incidencia de 10 a 20 x 100 000 personas por año.

El envejecimiento fisiológico trae consigo una pérdida de neuronas, existiendo notables variaciones interindividuales; alrededor de la década de los 80 existe, en la sustancia negra y en el locus ceruleus, un 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 lo interpretamos como un fenómeno normal del envejecimiento, sin embargo, está definido que para que se desarrolle un síndrome de Parkinson tiene que perderse más del 70 % de las neuronas de la vía nigroestriatal. Un temblor esencial o senil, junto con los signos extrapiramidales propios de la senectud antes descritos, pueden hacer pensar erróneamente en una enfermedad de Parkinson.

Fisiopatología. 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 ceruleus. 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. En resumen, el proceso patológico del parkinsonismo consiste en la pérdida de células pigmentadas en la sustancia negra y depleción del neurotransmisor dopamina.

Los neurotransmisores dopamina, acetilcolina y ácido gamma-amino-butírico (GABA) se encuentran en el cuerpo estriado de los ganglios basales.

En condiciones normales, la vía “indirecta” (inhibitoria), procedente del estriado, disminuye los estímulos excitadores que los núcleos talámicos envían hacia la corteza motora; aquí intervienen las neuronas inhibitoras gabaérgicas del estriado, que se proyectan hacia el globo pálido externo, que a su vez ejerce una acción inhibitoria sobre el núcleo subtalámico. Este núcleo establece conexiones glutamérgicas excitadoras con la porción interna del globo pálido y la parte reticular de la sustancia negra. Patológicamente, la presencia reducida de dopamina de la sustancia negra, disminuye la inhibición de esta vía nigroestriatal (indirecta), por lo tanto se disminuye la inhibición sobre el núcleo subtalámico, que aumenta su actividad y por tanto, hiperexcita al globo pálido interno y a la sustancia negra reticulada (que quedan hiperactivos), lo que aumenta la dominancia de la acetilcolina, que tiene efecto excitatorio sobre las neuronas.

La estimulación, en el estriado, de la vía “directa”, produce la desinhibición de los núcleos talámicos, aumentando así su acción excitadora sobre la región motora de la corteza cerebral. La depleción dopaminérgica actúa en sentido opuesto sobre las neuronas

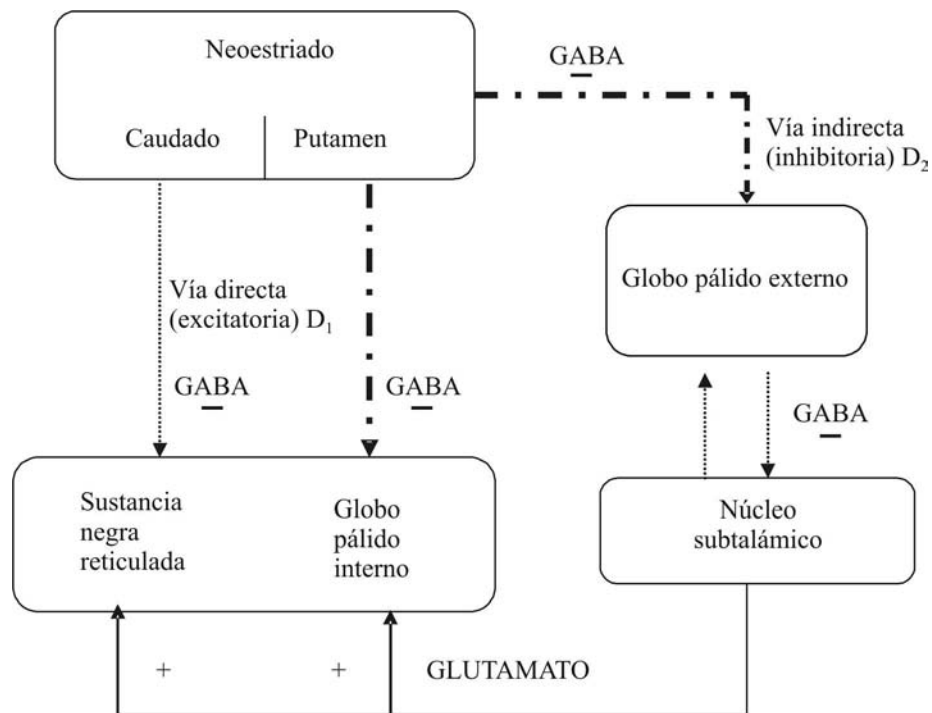
estriatales de la vía directa (excitatoria), en las que disminuye la excitación ejercida por la vía nigroestriatal. Esto produce un descenso de la inhibición gabaérgica que estas neuronas ejercen sobre el globo pálido interno y la sustancia negra reticulada y por tanto, un aumento de su actividad, que se sumaría al obtenido por la vía indirecta.

El aumento de la actividad neuronal en el globo pálido interno y la sustancia negra reticular, originan un exceso de inhibición sobre el tálamo, disminuyendo la excitación talamocortical. Esta falta de excitación de las áreas motoras corticales está relacionada con la hipocinesia en la EP. Por lo tanto, la hiperactividad del núcleo subtalámico y sus núcleos de proyección (globo pálido interno y sustancia negra reticular), se consideran los hechos fundamentales del estado parkinsoniano (Fig. 24.2).

En otras palabras, la dopamina activa los receptores excitadores de 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.

Manifestaciones clínicas. La EP se caracteriza por 4 síntomas cardinales:

- El temblor: se presenta en el reposo, mejora con el movimiento y desaparece durante el sueño. Las emociones y el frío lo aumentan, se afectan con mayor frecuencia las manos, dando la conocida apariencia de cuenta monedas).
- 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; está presente en todos los grupos musculares, pero predomina en los grupos flexores, lo que provoca la característica postura parkinsoniana: piernas y brazos flexionados y tronco inclinado hacia delante. La asociación del temblor con la rigidez, produce el conocido efecto de rueda dentada.



Leyenda:

+: Excitatorio

-: Inhibitorio

D₁: receptor dopaminérgico 1

D₂: receptor dopaminérgico 2

Fig. 24.2. Estado parkinsoniano. Vías directa e indirecta.

- La bradiquinesia: que quiere decir lentitud o menor iniciativa motora, se pierde el balanceo de los brazos, el lenguaje se hace lento, disártrico y la intensidad de la voz disminuye, la escritura se torna pequeña. Hay hipocinesia de los músculos de la deglución, pudiendo aparecer disfagia.
- 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.

Otros síntomas son la pérdida del apetito y pérdida de peso, depresión, disminución de la capacidad intelectual con deterioro cognitivo y disfunciones autónomas (ej.: constipación, seborrea, disfunción vesical, hipotensión, sudor excesivo, alteraciones vasomotoras e impotencia sexual).

La severidad de los síntomas puede aumentar en el transcurso de 10-15 años, hasta reducir al paciente a un estado de completa aquinesia (pérdida total de movimiento) y demencia, lo que traduce incapacidad y dependencia.

Existen principios generales para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson:

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.

El objetivo es tratar de restablecer el desequilibrio dopaminérgico-colinérgico hacia la normalidad. Para ello, se utilizan fármacos que incrementan la actividad dopaminérgica (agentes prodopaminérgicos) y/o se usan agentes que reduzcan la actividad colinérgica (agentes anticolinérgicos).

Clasificación de los medicamentos antiparkinsonianos. Ver tabla 24.1.

Tabla 24.1. Clasificación de los medicamentos antiparkinsonianos.

Agentes con actividad prodopaminérgica	Agentes con actividad anticolinérgica
Levodopa.	Antagonistas muscarínicos:
Levodopa asociado a inhibidor de la dopa-descarboxilasa: madopar y sinemet.	- Biperideno.
	- Prociclidina.
	- Benztropina.
	- Etopropazina.
	- Trihexifenidilo.
Agonistas dopaminérgicos:	Antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas:
- Bromocriptina.	- Difenhidramina.
- Pergolide.	- Orfenadrina.
- Lisurida.	
- Cabergolina.	
Nuevos agonistas dopaminérgicos:	Antidepresivos:
- Pramipexol.	- Amitriptilina.
- Ropinirol.	- Imipramina.
- Talipexol.	- Trazodona.
- Amantadina	
Inhibidores de la enzima monoamino-oxidasa B (IMAO-B):	
- Selegilina (deprenil).	
Inhibidores de la enzima catecol-O-metil-transferasa (COMT):	
- Tolcapone.	
- Entacapone.	
- Nitecapone.	

Agentes con actividad prodopaminérgica

Levodopa + inhibidor de la dopa descarboxilasa

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

Se estima que alrededor de un 95 % o más de una dosis oral de L-dopa es descarboxilada en la periferia, por lo tanto, poca cantidad del medicamento no modificado llega a la circulación cerebral, siendo necesario su asociación a un inhibidor periférico de la dopa descarboxilasa (carbidopa o benserazida). En este caso, 100 mg de L-dopa (+ inhibidor) equivalen a 400-500 mg del medicamento, cuando se emplea solo. Esta asociación es muy beneficiosa, ya que se logra reducir la dosis efectiva de L-dopa, se minimizan los efectos indeseables y se alcanza la dosis efectiva en menos tiempo.

Acciones farmacológicas. Sistema nervioso central: la mayoría de los pacientes (80 % aproximadamente) experimentan una respuesta inicial favorable al tratamiento con L-dopa. Mejoran todas las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, incluyendo el temblor; sin embargo, la bradiquinesia y la rigidez responden de manera más rápida.

Sistema cardiovascular: la dopamina tiene efectos sobre los receptores alfa y beta adrenérgicos, por ello, algunos pacientes pueden presentar taquicardia transitoria, arritmias y ligero aumento de la contractilidad del miocardio. El tratamiento crónico induce tolerancia a estos efectos y puede aparecer hipotensión ortostática.

Sistema endocrinometabólico: la dopamina inhibe la secreción de prolactina.

Mecanismo de acción. La L-dopa actúa como terapia sustitutiva, es decir, rellena los almacenes estriatales de dopamina, que están en deficiencia en el cuerpo estriado de los pacientes con Parkinson. Para lograr esto, es necesario que actúe la enzima dopa-descarboxilasa, para convertir al precursor L-dopa en dopamina, posteriormente queda disponible este neurotransmisor para que interactúe con sus receptores D_2 , a nivel de los ganglios basales.

Farmacocinética. La L-dopa se absorbe por vía oral, en la primera porción del intestino delgado. Las comidas con alto contenido glucídico favorecerán su absorción, que se retrasará al administrar comidas con alto contenido proteico; por tanto, la restricción diurna de proteínas en la dieta resulta beneficiosa. Su concentración máxima se alcanza en 1 a 2 h, el tiempo de vida media de eliminación es de 1 a 3 h y se excreta por el riñón.

Efectos indeseables

- Trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, molestias epigástricas).
- Hipotensión ortostática.

- Movimientos involuntarios anormales (aparecen luego de 2 a 4 meses de tratamiento, incluyen tics fasciolinguales, muecas, balanceos de la cabeza, movimientos respiratorios exagerados).
- Respuestas variables:
 - Acinesia al final de dosis: al término de un intervalo de dosis, luego de 3 a 4 h, regresan los síntomas de la enfermedad.
 - Fenómeno on-off: alterna con períodos de carencia de acción (período off) y de eficacia terapéutica (período on).
 - Acinesia paradójica: se observa durante el segundo año de tratamiento y se expresa como un período de hipotonía.
 - Discinesia difásica: consiste en movimientos violentos involuntarios.
- Confusión mental.
- Reacciones psicóticas dadas por agitación, ilusiones, alucinaciones.

Precauciones. Trastornos del ritmo cardiaco, enfermedades psiquiátricas, enfermedades endocrinas descompensadas e historia de úlcera péptica.

No suprimir bruscamente porque provoca tromboflebitis, embolismo pulmonar, hipertermia, infecciones respiratorias, cuadro confusional y síndrome neuroléptico maligno.

Contraindicaciones

- Enfermedad hepática y renal grave.
- Melanoma o antecedentes de cáncer de la piel.
- Psicosis y psiconeurosis grave.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Antecedentes de epilepsia.
- Embarazo.
- La L-dopa puede pasar a la leche materna y disminuir el flujo de leche, por lo tanto, se desaconseja su uso en mujeres que lactan.
- No se han realizado estudios en niños con respecto al uso de la L-dopa.

Interacciones

- Las fenotiacinas (clorpromacina, trifluoperacina) y las butirofenonas (haloperidol) producen síndrome parkinsoniano y pueden anular los efectos de la L-dopa, por lo tanto, estos fármacos no se deben emplear para contrarrestar el efecto emético de esta última.
- Las benzodiazepinas (diazepam) y la fenitoína, disminuyen su eficacia por mecanismos desconocidos.
- Los antiácidos favorecen la absorción de la L-dopa.

- Los anticolinérgicos actúan de forma sinérgica con la L-dopa, 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 L-dopa.
- La amantadina potencia las acciones antiparkinsonianas de la L-dopa, incluso en pacientes que no respondieron al tratamiento con amantadina sola.
- La eficacia de la L-dopa se reduce si se administra con piridoxina (vitamina B₆), porque incrementa su metabolismo periférico.

Usos terapéuticos. Actualmente, sigue siendo el medicamento más efectivo para tratar la enfermedad. Se utiliza con menos resultados en el parkinsonismo de etiología secundaria (arterioesclerótico, postencefalítico, tóxico).

No es efectiva en el parkinsonismo inducido por medicamentos.

Presentación. Levodopa/benserazida (madopar): tabletas de 200/50 mg; 100/25 mg; 100/50 mg.

Levodopa/carbidopa (sinemet): tabletas de 100/25 mg; 100/10 mg; 250/25 mg.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Valorar el estado del paciente, con el fin de poder evaluar el efecto terapéutico posteriormente (grado de dependencia funcional, estadio de la enfermedad).
- Indagar acerca del padecimiento de otras enfermedades (renal, hepática, psicosis, glaucoma, epilepsia) que contraindiquen su uso.
- Indagar acerca del consumo de otros medicamentos.
- Valorar si la prescripción es adecuada, chequeando que se comience con dosis lo más bajas posibles, según las necesidades del paciente.
- Interrogar si existe disfagia, constipación, incontinencia, deterioro cognitivo, para realizar las acciones pertinentes en cada caso.

Intervención

- Preparar y manipular adecuadamente el medicamento.
- Administrar, cumpliendo con los horarios y dosis establecidas y de ser posible, con el estómago vacío para aumentar su absorción.

Educación paciente-familia

- Orientar sobre los posibles efectos adversos que pueden aparecer (hipotensión ortostática, confusión mental, trastornos gastrointestinales).
- Orientar que ante cualquier nuevo síntoma debe consultar al médico.
- Orientar que se debe consumir el medicamento con el estómago vacío.
- Orientar que el paciente debe ingerir una dieta rica en fibras insolubles, tener una actividad física ligera y consumir frutas y líquidos abundantes, con esto mejorará el estreñimiento y también aumenta la biodisponibilidad de la levodopa, por esta misma razón la mayor cantidad de proteínas se brindarán en la cena.
- Alertar que no debe suprimir bruscamente el medicamento.
- Enseñar la importancia que tiene el tratamiento combinado (dietético-farmacológico-rehabilitador).
- Enseñar que existe un momento en que el medicamento tiene su máxima acción y este debe coincidir con la realización de actividades más complejas para el paciente (bañarse, vestirse, ingerir alimentos).

Evaluación

- Evaluar el efecto terapéutico, teniendo en cuenta la independencia funcional alcanzada.
- Evaluar la aparición de efectos indeseables e interacciones.

Otros agonistas dopaminérgicos: bromocriptina, pergolide y lisurida

La bromocriptina es un alcaloide del cornezuelo de centeno, generalmente se obtienen resultados más satisfactorios asociándola a la L-dopa, aunque ella puede producir efectos beneficiosos por sí misma. Cuando se asocia a la L-dopa, resulta muy eficaz, especialmente para disminuir el fenómeno on-off, así como su pérdida gradual de eficacia y el desarrollo de movimientos involuntarios anormales.

Mecanismo de acción. Estimulación de los receptores D_2 .

Farmacocinética. Se absorbe por vía oral, siempre debe ingerirse con alimentos para minimizar sus efectos gastrointestinales; sufre efecto del primer paso, por lo que su disponibilidad sistémica es de un 6 %, se alcanzan concentraciones máximas de 1 a 3 h, el tiempo

de vida media de eliminación es de 3 h y se excreta por la bilis.

Efectos indeseables. Náuseas, vómitos, vértigos, hipotensión postural, constipación, somnolencia y cefalea. Se ha reportado “fenómeno de la primera dosis”, consistente en colapso cardiovascular. Con el uso continuado puede reportarse ansiedad, alucinaciones, discinesias y vasoespasmos digitales.

Precauciones. Embarazo y lactancia, insuficiencia hepática, pacientes hipertensos, ulcerosos y con desórdenes cardiovasculares y psiquiátricos.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a la bromocriptina.

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.
- La eritromicina puede incrementar el nivel plasmático de la bromocriptina.
- Los antipsicóticos pueden antagonizar el efecto hipoprolactinéxico y antiparkinsoniano.

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

Presentación. Bromocriptina (parlodel): tabletas de 2,5 y 5 mg.

Los otros derivados ergóticos, lisurida y pergolide, se asemejan mucho al perfil farmacológico de la bromocriptina.

La carbegolina es un derivado ergótico con especificidad para los receptores D_2 , su tiempo de vida media de 24-65 h, lo que permite una cómoda pauta de administración (1 vez al día). Los ensayos clínicos han demostrado que puede producir pericarditis constrictiva.

Nuevos agonistas dopaminérgicos: pramipexole y ropinirole

El pramipexole y el ropinirole son medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), en el año 1997. Su mecanismo de acción está dado por un efecto agonista, estimulando los receptores dopaminérgicos y han demostrado ser eficaces en monoterapia en pacientes que debutan con la enfermedad; también, cuando el efecto de la levodopa desaparece o se convierte en irregular y en caso de que

se produzca el fenómeno on-off. Se plantea que son tan efectivos como la L-dopa en estadios iniciales. Entre los principales efectos indeseables cuentan las alucinaciones visuales, discinesias e hipotensión ortostática, náuseas, somnolencia, edema maleolar, dolor abdominal, vómitos y síncope.

Presentación. Pramipexole (mirapex): tabletas de 0,18 mg y de 0,7 mg.

Ropinirole (requip): tabletas de 0,25; 0,5; 1; 2 y 5 mg.

Amantadina

Originalmente empleada como agente antiviral para la profilaxis de la influenza tipo A 2, ha demostrado poseer acción antiparkinsoniana. Puede proporcionar un beneficio temporal de los síntomas, siendo efectiva en los estadios iniciales de la enfermedad. Alrededor de las 6 a 8 semanas de su uso continuado comienzan a decaer sus efectos.

Mecanismo de acción. Antagoniza los receptores N-metil-D-aspartato, de ahí un posible efecto neuroprotector; además, provoca la liberación de dopamina a nivel central y tiene actividad anticolinérgica.

Farmacocinética. Se absorbe lentamente por vía oral, su concentración máxima se alcanza a los 4 a 7 días de su administración, no se metaboliza, el tiempo de vida media de eliminación es de 14,7 h y aumenta a 28 h en los ancianos. Se excreta por el riñón.

Efectos indeseables. Son menos frecuentes que con L-dopa y consisten en depresión, nerviosismo, desorientación, hipotensión postural, psicosis, trastornos gastrointestinales, retención urinaria, confusión, pesadillas, sequedad bucal e insomnio, por lo que la segunda toma del medicamento se debe realizar en horas tempranas de la tarde.

Contraindicaciones. Insuficiencia renal, antecedentes de epilepsia.

Interacciones. Potencia los efectos de la L-dopa y de los anticolinérgicos. La asociación de amantadina con diuréticos del tipo de hidroclorotiazida y triamtereno, puede producir un cuadro tóxico manifestado por ataxia, mioclonía y confusión. Al parecer, se produce alguna dificultad para excretar el medicamento.

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. Amantadina (symmetrel): cápsulas de 100 mg y jarabe 50 mg/mL.

Inhibidor de la monoaminoxidasa B (IMAO-B)

La selegilina es un inhibidor específico de la enzima monoaminoxidasa B, que predomina en ciertas áreas del SNC. Esta enzima se encarga del metabolismo de las catecolaminas, por lo tanto, en presencia de selegilina, se impide la degradación de dopamina a nivel de los ganglios basales. 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. Además, la selegilina asociada a L-dopa puede reducir la incidencia de discinesias. Sus efectos indeseables son los producidos por la L-dopa, sobre todo discinesias y síndromes mentales orgánicos.

Presentación. Selegilina (deprenil, eldepryl): tabletas de 5 mg.

Inhibidores de la enzima catecol-O-metil transferasa (COMT)

En este grupo se encuentran el entacapone y tolcapone; ellos pueden potenciar los efectos beneficiosos de la L-dopa y aumentar su disponibilidad en el cerebro, ya que inhiben la enzima catecol-O-metil transferasa, que se encarga del metabolismo extraneuronal de las catecolaminas. En sujetos parkinsonianos, la coadministración de 1200 mg/día de entacapone con sinemet, prolonga la vida media de L-dopa, de 59 % a un 75 %. Al aumentar la duración de los efectos de esta última, pueden contribuir a reducir la dosis de la misma, al menos en un 25 %. Sus usos terapéuticos son en la EP, utilizado en combinación con L-dopa más inhibidor de la dopa-descarboxilasa, en pacientes que tengan fluctuaciones motoras, al final de dosis, que no pueden ser estabilizados con estas combinaciones y se debe administrar junto con cada dosis de carbidopa o madopar.

Presentación. Entacapone (comtan): tabletas de 200 mg.

Tolcapone (tasmar): fue asociado a daño hepático, por lo que se retiró del mercado.

Agentes con actividad anticolinérgica

Dentro de este grupo encontramos los siguientes medicamentos: trihexifenidilo (artane), benztropina (cogentin), prociclidina (kemadren), biperiden (akineton) y etopropazina.

Trihexifenidilo

Se considera una droga potencialmente útil frente a todo tipo de parkinsonismo. Resulta muy válido para el temblor, pero también para otros síntomas como la sialorrea y la hiperhidrosis.

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, pues la deficiencia de dopamina es lo que condiciona un predominio colinérgico excitatorio.

Farmacocinética. Su absorción es oral, se debe administrar junto con alimentos para eliminar los efectos gastroerosivos, las concentraciones máximas se alcanzan en 1 h, el tiempo de vida media de eliminación es de 10 h y se excreta por vía renal.

Efectos indeseables. 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. Estos efectos son más frecuentes en el anciano (su uso en este grupo poblacional es muy limitado), pues son más susceptibles para desarrollar cuadros confusionales y padecen con frecuencia de múltiples enfermedades.

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.
- Arritmias cardíacas.

Interacciones. Se pueden potenciar sus efectos anticolinérgicos si lo asociamos a fármacos como antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina), antihistamínicos H1 (difenhidramina) y fenotiacinas (clorpromacina).

Si se utiliza concomitantemente con levodopa, la administración de ambos medicamentos debe hacerse por separado, al menos 2 h entre uno y otro.

Usos terapéuticos. Indicado en pacientes con síntomas mínimos de la enfermedad, donde predomine el temblor. Parkinsonismo (posencefálico, aterosclerótico e idiopático).

Este fármaco puede ser útil para mejorar los trastornos extrapiramidales inducidos por medicamentos (neurolepticos, cinaricina, metoclopramida, etc.). En estos casos, se retiran y se puede añadir el anticolinérgico.

Presentación. Trihexifenidilo (parkinsonil): tableta de 2 y 5 mg.

PAE

Valoración

- Identificar el grado de dependencia funcional del paciente y el estadio de la enfermedad.
- Indagar sobre la existencia de otras enfermedades crónicas que contraindiquen el uso del medicamento o aumenten las precauciones para su uso.
- Interrogar acerca del uso de otros medicamentos y vigilar la automedicación.

Intervención

- Chequear los signos vitales, enfatizando en la frecuencia cardíaca.
- Preparar y manipular el medicamento adecuadamente.
- Administrar en los horarios y dosis establecidos, de preferencia con alimentos para disminuir los efectos gastroerosivos.

Educación paciente-familia

- Orientar sobre los posibles efectos adversos que pueden aparecer.
- Señalar a los pacientes que llevan tratamiento con L-dopa y trihexifenidilo, que deben administrárselos con una diferencia de, al menos, 2 h entre uno y otro.
- Orientar que debe informar al médico la aparición de cualquier nuevo síntoma.
- Alertar que no debe suspender bruscamente el tratamiento, ni debe tomar otros medicamentos sin consultar previamente al facultativo.
- Educar acerca de que una dieta rica en vegetales, así como la ingestión de frutas y abundantes líquidos, pudieran mejorar la constipación que este medicamento puede producir.

Evaluación

- Comprobar la efectividad del tratamiento o la necesidad de ajuste de dosis.
- Evaluar la aparición de efectos adversos e interacciones medicamentosas.

Medicamentos que se utilizan en el tratamiento para mejorar otros síntomas

Los antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas también pueden ser empleados como drogas antiparkinsonianas, por ejemplo la difenhidramina, sobre todo en pacientes donde predomine el temblor y poca hipocinesia.

Cuando existe depresión, los antidepresivos tricíclicos, del tipo de imipramina o amitriptilina, son de utilidad debido a sus propiedades anticolinérgicas y con dosis relativamente bajas, se pueden minimizar también síntomas de parkinsonismo, ellos están contraindicados si el enfermo tiene asociado una demencia.

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 disminuimos su dosis o administramos un neuroléptico, aumentan los síntomas parkinsonianos. En estos casos, debemos usar un neuroléptico atípico, como la clozapina, pero dada su toxicidad hematológica, la mejor opción es la quetiapina, que no produce agranulocitosis.

Bibliografía

- Agostino, R., S. Bagnato, L. Dinapoli, N. Modugno, A. Berardelli. (2005): Neither simple nor sequential arm movements are bradykinetic in parkinsonian patients with peak-dose dyskinesias. *Clin Neurophysiol. Sep*; 116 (9): 2077-82.
- Aminoff, M.J. (2007): Pharmacologic Management of Parkinsonism & Other Movement Disorders. En Katzung, B.G. Basic & Clinical Pharmacology. 10th Ed. McGraw-Hill-Lange, pp. 447-461.
- Brefel-Courbon, C., P. Payoux, C. Thalamas, F. Ory, I. Quelven, et al. (2005): Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord. Dec*; 20 (12): 1557-63.
- Dauer, W., S. Przedborski (2003): Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39: 889-909.
- Escamilla, F., A. Minguez, M. Jouma-Katati, S. Meersman, M. Sanchez-Jofre, et al. (2005): The value of the internal capsule signs in the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Rev Neurol. Aug* 16-31; 41 (4): 193-7.
- Fernández, W. (2005): Enfermedades extrapiramidales. En: Chalem, F., Campos, J. Eds. Tratado de Medicina Interna 4ta. ed. Bogotá. Celsius, pp. 821-831.
- Firbank, M.J., D.J. Burn, I.G. McKeith, J.T. O'Brien (2005): Longitudinal study of cerebral blood flow SPECT in Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry. Aug*; 20 (8): 776-82.
- García, J.M., M.J. Solís (2005): Nurses who treat Parkinson patients: what do they know and what do they want to know? *Rev Enferm. Feb*; 28 (2): 42-50.
- Gerlach, M., K. Double, H. Reichmann, P. Riederer (2003): Arguments for the use of dopamine receptor agonists in clinical and preclinical Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*; 65: 167-183.
- Goetz, C.G., W.C. Koller, W. Poewe (2002): Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Movement Disorders; Suppl 4*: 1-166.
- Haasio, K., L. Soanen, L. Vaalavirta, I.B. Linden (2001): Comparative toxicological study on the hepatic safety of entacapone and tolcapone in the rat. *J Neural Transm*; 108 (1): 79-91.
- Hanna, P.A., L. Ratkos, W.G. Ondo, J. Jankovic (2001): Switching from pergolide to pramipexole in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Transm. 108* (1), pp. 63-70.
- Haslinger, B., K. Kalteis, H. Boecker, F. Alesch, A.O. Ceballos-Baumann (2005): Frequency-correlated decreases of motor cortex activity associated with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuroimage*; 28 (3): 598-606.
- Heikkinen, H., M. Saraheimo, S. Antila, P. Ottoila, P.J. Pentikainen (2001): Pharmacokinetics of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, in man. *Eur J Clin Pharmacol*; 56 (11): 821-826.
- Hjortshøj, S.P., S.H. Poulsen, J.J. Andreasen (2006): Constrictive pericarditis caused by carbergoline. *Ugeskr Laeger*, 168: 2572-2573.
- Hubble, J.P. (2000): Pre-clinical studies of pramipexole: clinical relevance. *Eur J Neurol*; May 7 (Suppl 1): 15-20.
- Jankovic, J., E. Tolosa (2002): Parkinson's disease and movement disorders. Philadelphia, Lippincott; pp. 270-290.
- Kaakkola, S. (2000): Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease; *Drugs* 59 (6):1233-1250.
- Kearney, J.A., R.L. Albin (2003): mGluRs: a target for pharmacotherapy in Parkinson disease. *Exp Neurol*; 184 (suppl 1): 30-36.
- Kulisevsky, B.J. (2003): Enfermedad de Parkinson. Guía terapéutica de Sociedad Catalana de Neurología. Fundación de la Sociedad Catalana de Neurología. España, pp. 1-33.
- Lawrence, A.D., A.H. Evans, A.J. Lees (2003): Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol*; 2: 595-604.
- Le, W.D., J. Jankovic (2001): Are dopamine receptor agonist's neuroprotective in Parkinson's disease? *Drugs Aging*; 18 (6):389-396.
- Marder, K., G. Levy, E. D. Louis. (2003): Familial aggregation of early and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol*; 54: 507-513.
- Nutt, J.G. (2000): Effect of COMT inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology*; 55: 11 (suppl. 4): S33-41.
- Pal, S., K.F. Bhattacharya, C. Agapito, 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 combination therapy. *J Neural Transm*, 108 (1), pp. 71-93.
- Piccini, P., D.J. Brooks, K. Korpela, N. Pavese, M. Karlsson, et al. (2000): 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): 589-594.
- Ponsford, J.R. (2001): Treatment of early onset Parkinson's disease with ropinirole. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 70 (3): 418-419.
- Rascol, O., C. Goetz, W. Koller, W. Poewe, C. Sampaio (2002): Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet*; 359: 1589-1598.
- Schmitt, J.M., M.A. Riley, A. Dalvi, A. Sahay, P.K. Shear, et al. (2006): Deterministic center of pressure patterns characterize postural instability in Parkinson's disease. *Exp Brain Res. Jan*; 168 (3): 357-367.
- The Parkinson Study Group (2004): Levodopa and the progressions of Parkinson's disease. *N Engl J Med*; 351: 498-508.



Capítulo 25

Fármacos para el tratamiento de los desórdenes convulsivos

Dra. Alicia Zapata Martínez

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

El tratamiento de la epilepsia 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, del 70-80 % de estos pacientes pueden llevar una vida normal.

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

En Cuba se han realizado varios estudios epidemiológicos sobre epilepsia, que reportan prevalencias entre 3,3/1000 hab.-6,2/1000 hab.

Clasificación de las crisis epilépticas. 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 etiológicos.

Clínicamente se clasifican en:

a) Parciales:

- simples

- complejas

- secundariamente generalizadas

b) Generalizada:

- Crisis de ausencias

- Crisis mioclónicas

- Crisis clónicas

- Crisis tónicas

- Crisis tónico-clónicas

- Crisis atónicas

c) No clasificadas.

Parciales: en ellas, las descargas neuronales permanecen localizadas y aparecen pocos síntomas. Si no hay pérdida de la conciencia, se denominan crisis parciales simples; ejemplos de éstas son los trastornos fonatorios (vocalización o arresto del lenguaje), trastornos sensoriales (auditivos, visuales), crisis autonómicas (con palidez, sudoración, piloerección, midriasis, sensación epigástrica) y trastornos psíquicos (ilusiones, alucinaciones, etc.).

Si en las crisis parciales hay algún grado de toma de la conciencia, bien desde el inicio o después de haberse iniciado, como una crisis parcial simple, se denominan crisis parciales complejas. Ejemplos de éstas son las crisis autonómicas con molestias epigástricas y toma de la conciencia o crisis con toma de la conciencia y automatismos.

Generalizadas: se caracterizan porque siempre hay pérdida inmediata de la conciencia. Pueden ser convulsivas o no convulsivas. En el primer caso tenemos 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 físico 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 no son motivo de revisión en este capítulo.

Fisiopatología o 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 ácido gamma-amino-butírico) 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 (AE) se usa como sinónimo de anticonvulsivante, aunque se conoce que todas las epilepsias no son convulsivas. En el cuadro 25.1 se resumen algunas características farmacológicas relevantes de los AE que más se emplean en nuestro medio.

Estos medicamentos pueden inhibir o disminuir la aparición de las crisis mediante cuatro mecanismos generales:

1. Incrementando la transmisión por ácido gamma-amino-butírico (GABA érgica).
2. Inhibiendo la excitabilidad neuronal, al inhibir los canales de sodio dependientes de voltaje.
3. Impidiendo la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje (conocidos como canales T de calcio).
4. Disminuyendo la transmisión excitatoria de algunos neurotransmisores, por ejemplo, el glutamato.

No hay dudas de que los nuevos conocimientos sobre los fenómenos neuroquímicos involucrados en la epilepsia, deben favorecer el desarrollo de medicamentos para su tratamiento.

Las Figs. 25.1, 25.2 y 25.3 muestran el mecanismo y los sitios de acción de la mayoría de los antiepilépticos.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, donde se sintetiza a partir del glutamato, por acción de la enzima ácido glutámico descarboxilasa y es degradado por una transaminasa. Posee dos 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,

Cuadro 25.1. Principales características farmacológicas de los antiepilépticos, de uso frecuente.

ANTIEPILÉPTICOS DE USO FRECUENTE

Los más empleados en el mundo actualmente son: carbamazepina (CBZ), difenilhidantoína (DFH), valproato y etosuximida.

Carbamazepina

- Inhibidora de los canales de sodio dependientes de voltaje.
- Efectiva en el tratamiento de la mayoría de los tipos de epilepsia, menos en las ausencias.
- También se emplea en la neuralgia del trigémino y glosafaríngeo.
- Inductora enzimática, por lo que pueden ocurrir numerosas interacciones medicamentosas.
- Mejor tolerado de los AE de uso frecuente y el menos teratogéno.

Difenilhidantoína

- Igual mecanismo y espectro AE que CBZ.
- Farmacocinética compleja, por poseer un metabolismo saturable, luego las concentraciones plasmáticas suelen ser muy variables.
- Poderoso inductor enzimático, por lo que refiere numerosas interacciones medicamentosas.
- Reacciones adversas (RA) dependientes de la dosis (niveles plasmáticos), lo que unido a lo anterior, las hace muy frecuentes.

Valproato

- Mecanismo de acción complejo; inhibe canales de sodio, aumenta el GABA, inhibe canales de calcio.
- Amplio mecanismo de acción, amplio espectro AE: parciales, tónico-clónicas, generalizadas, ausencias y mioclonías.
- A diferencia de las anteriores, es un inhibidor de las enzimas hepáticas.
- Es el más teratogéno (espinas bífidas) de los AE de uso frecuente.
- Los trastornos gastrointestinales (TGI) son las RA 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 AE de uso clínico.
- Eficacia similar a CBZ y DFH.
- Buena relación beneficio/riesgo/coste, pero por la sedación y los trastornos del aprendizaje en niños, ha sido sustituido por otros AE.
- Incrementa las concentraciones de GABA en el cerebro.

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.

El incremento de la acción del ácido gamma-amino-butírico (Fig.25.1) puede ocurrir:

- Por facilitar la activación de los receptores GABA_A (benzodiazepinas y fenobarbital).

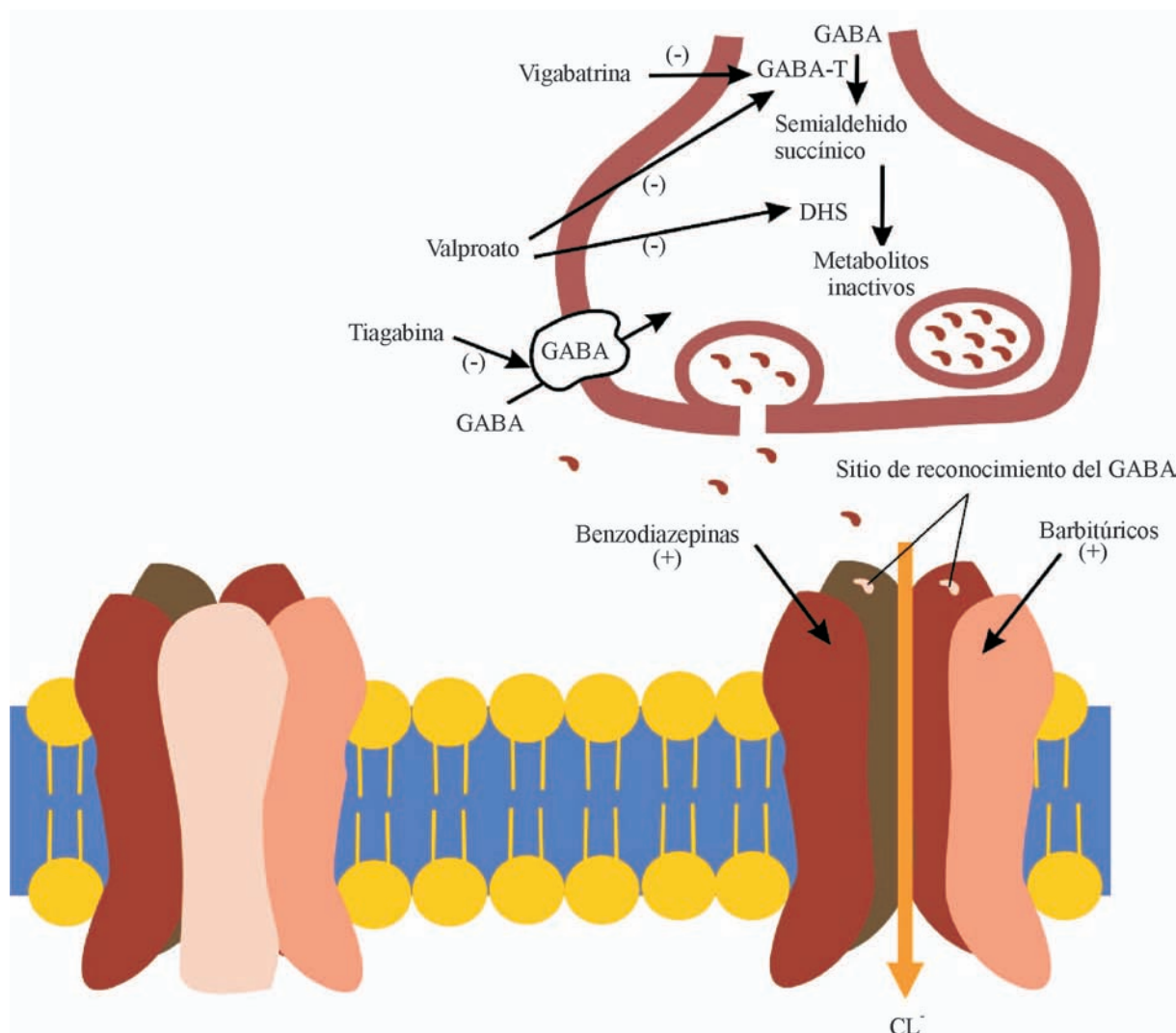


Fig. 25.1. Representación esquemática del mecanismo y sitio de acción de los AE que incrementan la acción del GABA.

GABA-T = GABA Transaminasa.

DHS = Deshidrogenasa succínica.

- Por inhibir la GABA-transaminasa, enzima encargada de la inactivación del GABA, luego aumentan sus concentraciones a nivel de las sinapsis (vigabatrina y valproato).
- Por inhibir la recaptación del GABA (tiagabina).
- Por liberar el GABA desde la terminal presináptica, la gabapentina. En realidad, este mecanismo no está muy claro.

La inhibición de la función de los canales de sodio dependientes de voltaje (Fig. 25.2), por la carbamazepina (CBZ), la difenilhidantoína (DPH), conocida también como fenitoína, y el valproato, medicamentos

frecuentemente empleados y también el nuevo lamotrigina, disminuyen la excitabilidad de la membrana neuronal y la generación de potenciales de acción (PA). La inhibición o bloqueo ocurre, preferentemente, sobre las células que están descargando repetidamente, lo que sucede en los pacientes epilépticos. La preferencia parece estar relacionada con la capacidad de estos fármacos de discriminar entre los diferentes estados de los canales de sodio dependientes del voltaje (reposo, activado, inactivado). Los medicamentos AE tienen preferencia por el estado inactivado de los canales de sodio, e impiden su paso al estado de *reposo*, forma en que están disponibles para la activación.

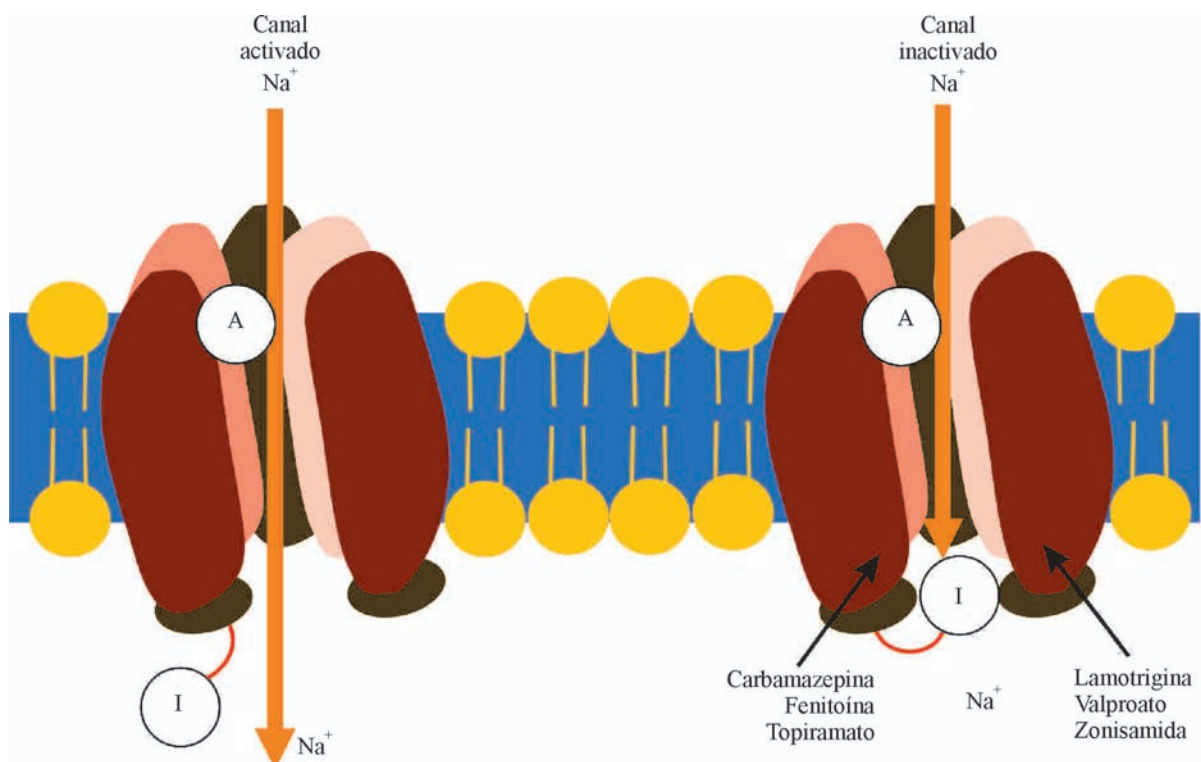


Fig. 25.2. Representación esquemática del mecanismo y sitio de acción de los AE que inactivan los canales de sodio.

A = Puerta de activación

I = Puerta de inactivación

El bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje (canales T) (Fig. 25.3), impide la descarga de grupos de neurona. La etosuximida, medicamento cuya única indicación clínica es el tratamiento de las crisis de ausencias, parece actuar por este mecanismo y parte de la acción AE del valproato se relaciona también con él.

El AE ideal, que suprima todos los ataques epilépticos sin ocasionar reacciones adversas (RA), no existe. Los medicamentos que se utilizan actualmente no suprimen los ataques en un 20-30 % de los pacientes y con demasiada frecuencia, ocasionan RA que pueden ser, desde molestias leves a nivel del sistema nervioso central (SNC), hasta la muerte por aplasia medular o daño hepático. La monoterapia no siempre es posible, especialmente en pacientes en los que coinciden más de un tipo de ataque y en ellos, el riesgo de RA, 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 ad-

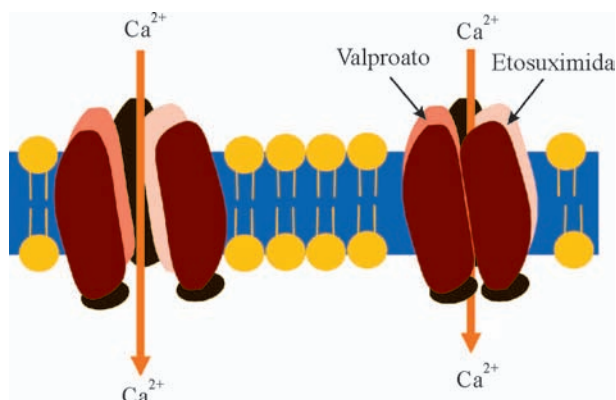


Fig. 25.3. Representación esquemática del mecanismo y sitio de acción de los AE que afectan los canales calcio dependientes de voltaje.

hesión al tratamiento constituye una dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos, lo que se mejora con una buena relación médico-paciente-familia y con el personal paramédico, como el enfermero o enfermera.

Difenilhidantoína (DFH) o fenitoína

En 1938, producto de investigaciones de laboratorio, se descubre su acción AE y ese mismo año, se introduce en la clínica.

Es efectiva frente a casi todas las crisis parciales y generalizadas, como las tónico-clónicas, pero no ante las crisis de ausencias, las que incluso puede agravar. Es el AE más estudiado.

Acciones farmacológicas. Exhibe su acción AE sin deprimir el SNC. Es el primer AE, 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 una acción antiarrítmica con utilidad clínica.

Mecanismo de acción. Pertenecce al grupo de los que inhiben los canales de sodio dependientes de voltaje (Fig. 25.2).

Farmacocinética. Tiene, como la mayoría de los AE, una farmacocinética compleja y es lo que más dificulta su empleo clínico.

Por su escasa solubilidad en agua, no se puede administrar por vía intramuscular (i.m.), 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. Hay diferencias importantes de biodisponibilidad entre los preparados provenientes de diferentes laboratorios farmacéuticos. Las concentraciones plasmáticas máximas pueden variar entre 3-12 h, de acuerdo al 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 y el fármaco empleado (DFH) tiene una cinética de eliminación dependiente de la dosis.

La DFH es inactivada por el sistema microsomal hepático y por ello, su metabolismo puede ser modificado por un número importante de otros fármacos y esto facilita la aparición de interacciones y de reacciones adversas.

Se excreta en forma de metabolitos inactivos por la bilis y la orina. Solo una pequeña cantidad de DFH se excreta sin metabolizar por la orina.

El tiempo de vida media ($t_{1/2}$), una vez establecidas las concentraciones terapéuticas en tratamientos crónicos, suele ser entre 20-60 h.

Las concentraciones terapéuticas se encuentran entre 10-20 $\mu\text{g/mL}$, es decir, tiene una ventana terapéutica pequeña, cuyo rango superior es el más importante, por la aparición de RA dependientes de la dosis.

Reacciones adversas. La aparición de efectos adversos está en relación con la dosis, el tiempo de exposición al medicamento y la vía de administración.

Las RA sobre el sistema cardiovascular (arritmias e hipotensión) y la depresión marcada del SNC, son más frecuentes cuando se administra por vía endovenosa rápida, especialmente en pacientes con daño cardíaco conocido y ancianos, pero puede ocurrir también en sujetos jóvenes y sanos. Se recomienda administrar, cuando se utiliza la vía e.v., a no más de 50 mg/min.

En la administración crónica por vía oral, las RA son también dosis dependientes.

Puede ocurrir daño cerebeloso y vestibular, también pueden verse trastornos de conducta e incremento de la frecuencia de los ataques, a altas dosis. El nistagmo, la ataxia, la diplopia y los vértigos, son manifestaciones cerebelosas que ocurren con frecuencia.

En el SNC y el sistema nervioso periférico (SNP) podemos encontrar: cefalea, visión borrosa, midriasis, hiperactividad, confusión y alucinaciones. El daño cerebral, del que se responsabiliza a la DFH, parece estar más en relación con la enfermedad en sí, que con la administración del fármaco.

La hiperplasia gingival (problema más estético que estomatológico) aparece en un 20 % de los pacientes tratados crónicamente y suele ser más frecuente en niños y jóvenes. No se necesita retirar el medicamento y mejora, incrementando la higiene bucal.

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 frecuentes y mejoran cuando el medicamento se administra con alimentos y fraccionando la dosis. En esta misma categoría de frecuencia aparecen las reacciones cutáneas leves por hipersensibilidad.

Las reacciones graves de hipersensibilidad o idiosincrasia (síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico, necrosis hepática) y 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 no siempre responde a la administración de vitamina D.

El fenómeno de rebote es un problema común a la mayoría de los AE, de ahí que haya que alertar al paciente y a los familiares en no retirar bruscamente el tratamiento. Más del 50 % de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias por estados de mal epilépticos, son por abandono del tratamiento.

Embarazadas: en esta población se debe tener presente, en primer lugar, la posible teratogenicidad de los AE, que es elevada.

Se conoce que en países desarrollados, alrededor del 0,5 % de todos los nacimientos ocurren en mujeres epilépticas y aproximadamente el 95 % de ellos, son niños normales. Pero también se sabe que algunos AE, entre ellos la DFH, incrementan el riesgo (más del doble) de malformaciones fetales y de la mortalidad perinatal. Entre las malformaciones más frecuentes encontramos labio leporino y el paladar hendido. Su administración en el primer trimestre de la gestación puede dar lugar al llamado síndrome hidantoínico (Fig. 25.4) y más raros, a defectos cardíacos. Puede producir, si se administra durante el embarazo o en el último trimestre, enfermedad hemorrágica del recién nacido (RN), que se previene o trata con la administración de vitamina K.

Ancianos: los cambios en la farmacocinética de los medicamentos, por alteraciones en los órganos de metabolismo y excreción, la frecuencia de la polifarmacia con los problemas de interacciones medicamentosas y de cumplimiento de los tratamientos que trae, agravados por los trastornos de memoria por la edad, hacen que esta población tenga un incremento del riesgo para la prescripción de AE y en general.

A pesar de lo señalado, la DFH es muy bien tolerada, al menos tanto como el valproato y es más económica que éste.

Interacciones medicamentosas. Con otros AE. 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).

Un resumen de algunas interacciones medicamentosas importantes se muestra en la tabla 25.1.

Estas interacciones complejas reclaman mediciones de las concentraciones plasmáticas de la fenitoína y un buen seguimiento clínico.

La interacción de la teofilina con la DFH puede ser interesante, pues ambos son medicamentos que se



Fig. 25.4. Síndrome hidantoínico.

emplean para el tratamiento de enfermedades crónicas (asma y epilepsia); la DFH aumenta el aclaramiento de la teofilina y por lo tanto, se puede encontrar una disminución de los niveles de teofilina en sangre. A su vez, la teofilina puede disminuir la absorción oral de la DFH y/o incrementar su degradación, lo que también disminuye las concentraciones de DFH en sangre.

Una interacción a resaltar de la DFH (por la importancia que ello puede tener en el tratamiento de mujeres epilépticas en edad reproductiva) es con los anticonceptivos orales, ya que disminuye su eficacia (hasta 4 veces). Esto parece estar en relación con un incremento de la degradación de estrógenos.

Vías de administración. La vía más empleada es la oral. En ocasiones, en estado de mal epiléptico puede emplearse la vía e.v.

Formas de presentación y dosificación. Tabletas de 50 mg (masticables), cápsulas de 100 mg, suspensión oral de 30 y 125 mg/5 mL, bulbos con 250 mg liofilizados, para diluir hasta una concentración de 50 mg/mL, en un solvente que acompaña a la formulación.

Además, se pueden encontrar otras formulaciones farmacéuticas, por ejemplo: preparados de liberación sostenida, tabletas para chupar con fines pediátricos, etc.

Tabla 25.1. Interacciones medicamentosas de la fenitoína.

Medicamentos con los que interactúa	Mecanismo de interacción	Efecto
Carbamazepina	↑ metabolismo hepático	↓ concentraciones plasmáticas de la DFH
Fenobarbital	↑ metabolismo hepático. Compite por el metabolismo hepático de la DFH. ↓ absorción oral de la DFH.	Variable sobre la DFH
Valproato	↑ o ↓ metabolismo hepático ↓ unión a proteínas plasmáticas	Variable sobre la DFH
Cloranfenicol, dicumarol, cimetidina e isoniácida	↓ metabolismo hepático	↑ concentraciones plasmáticas de la DFH
Teofilina	↑ metabolismo hepático ↓ concentraciones	↓ concentraciones plasmáticas de la DFH
Anticonceptivos orales	La DFH ↑ degradación de estrógenos	La DFH ↓ eficacia de los anticonceptivos orales

↑ aumenta

↓ disminuye

Dosis en niños: 7-13 mg/kg/d, repartidos en 1 o 2 tomas. Adultos: 5-8 mg/kg/d, preferiblemente en una sola dosis. La dosis diaria habitual es de 300 mg/d (150-600 mg/d); 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 pueden emplear 10-20 mg/kg, no más de 50 mg/min y continuar con 100 mg cada 6-8 h, por vía oral o e.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 1-3 mg/kg/min.

Recordar que el medicamento de primera elección en esta situación es el diazepam. La DFH se administra después de éste, para evitar las recurrencias.

Otras hidantoínas. La mefitoína y la etotoína son también hidantoínas con acción AE, pero que no ofrecen ventajas terapéuticas importantes sobre la DFH. Ninguna de ellas se utiliza en Cuba.

Carbamazepina

Está relacionada químicamente con los antidepresivos tricíclicos. Comenzó a utilizarse como AE en la

década de los 70 (1974 en EUA), aunque desde los 60 se empleaba en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo. Aún en la actualidad 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 AE de elección para la mayoría de los tipos de epilepsia (menos las crisis de ausencias), como monoterapia, por ser el mejor tolerado de los AE disponibles. También se usa en la terapia combinada.

Su mecanismo de acción e indicaciones clínicas son muy semejantes a las de la DFH, siendo más eficaz que ésta en el tratamiento de las crisis parciales, especialmente en las crisis parciales motoras.

Acciones farmacológicas. Sus acciones en el SNC son parecidas a las de la DFH. A diferencia de esta última, es útil en la terapéutica de pacientes con psicosis maniaco-depresiva (enfermedad afectiva bipolar) que no han respondido al tratamiento con litio y tiene una acción antidiurética de mecanismo no bien conocido.

Su mecanismo de acción se puede encontrar al inicio del capítulo y en el acápite de DFH.

Farmacocinética. Al igual que la DFH, 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 4-8 h después de su administración oral. Alcanza buenas concentraciones en el líquido céfalo-raquídeo y solo un 3 % se excreta por la orina sin metabolizar. El $t_{1/2}$ está entre 10-20 h, aunque puede ser mayor al inicio del tratamiento (recordar que es capaz de estimular su propio metabolismo). Las concentraciones terapéuticas están entre 6-10 µg/mL. En algunos pacientes concentraciones por encima de 9 µg/mL pueden producir manifestaciones tóxicas en el SNC.

Reacciones adversas. Generalmente es bastante bien tolerada, sobre todo si la comparamos con otros AE. Por ello es preferido hoy día en la mayoría de los casos.

Entre las RA más frecuentes con la administración prolongada encontramos: sedación, mareos, ataxia, diplopia y visión borrosa. Aparece tolerancia a estos efectos y pueden disminuirse incrementando lentamente la dosis. También pueden aparecer anorexia, náuseas y vómitos.

Los trastornos hematológicos van desde una depresión ligera y transitoria de los leucocitos, que aparece en un 10 % de los pacientes tratados y suele desaparecer alrededor del cuarto mes de tratamiento, hasta el desarrollo de una leucopenia severa en el 20 % de éstos y 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 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 un 5-10 % de los casos.

Es considerado, por la mayoría, el AE más seguro (discretamente) en la embarazada, aunque pueden aparecer también malformaciones craneo-faciales (paladar hendido, 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 microsomaes hepáticas, lo que resulta un serio problema en la politerapia.

– Puede incrementar la degradación de la DFH.

- Puede disminuir las concentraciones plasmáticas de valproato.
- El fenobarbital, la DFH y el valproato aumentan el metabolismo de la CBZ.

Como puede verse por las acciones arriba descritas y lo estudiado en DFH, las interacciones entre los AE son múltiples y difíciles de predecir. Por ello se prefiere, siempre que se pueda, la monoterapia.

En el caso de otros fármacos no AE, se ha observado que disminuye las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico del haloperidol, medicamento antipsicótico de uso frecuente. La eritromicina y otros macrólidos, pueden inhibir el metabolismo de la CBZ e incrementar sus concentraciones plasmáticas y favorecer la aparición de efectos tóxicos.

Vías de administración. Oral.

Formas de presentación y dosificación. Tabletas ranuradas de 200 mg. Existen además tabletas masticables (100 mg) y suspensión oral (100 mg/5mL), con destino fundamentalmente pediátrico.

Las dosis en niños son 20-30 mg/kg/d, dividido en 2 o 3 tomas, en ocasiones 4. No se debe pasar de 1000 mg/d en menores de 12 años y de 1200 mg/d hasta 15 años, después dosis de adultos.

Adultos: 15-25 mg/kg/d en 2 o 3 tomas, en ocasiones 4 y no pasar de 1600 mg/d.

Fenobarbital

Fue el primer AE 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 AE orales prescritos con 0,838 DDD/100 camas/día, precedido por la CBZ. Es relativamente bien tolerado y de bajo costo, aunque a pesar de su efectividad en el tratamiento de pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas y ataques parciales, por su acción sedante, el bajo rendimiento escolar que puede provocar y los trastornos de la conducta en niños, ha sido desplazado por otros AE.

Este capítulo sólo se referirá al fenobarbital como AE, puesto que en el capítulo de psicofármacos se trató de manera más amplia.

Acciones farmacológicas. Todos los barbitúricos, en dependencia de las dosis, pueden exhibir acción AE, sedante, hipnótica y anestésica. El que posee la

acción AE, 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 vía oral. La primidona (profármaco), que se convierte a fenobarbital en el organismo, no ofrece ventajas sobre este 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 se explicó al inicio del capítulo (Fig. 25.1).

Farmacocinética. La absorción oral es completa, pero lenta. Se distribuye ampliamente por todos los tejidos. Un 25 % se excreta por la orina, sin modificar, dependiendo del pH urinario; es decir, 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 $t_{1/2}$ es alrededor de 100 h en el adulto, menor en niños y mayor en recién nacidos. Las concentraciones plasmáticas son difíciles de establecer, lográndose 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 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 infantes epilépticos.

Uno o dos por ciento de los pacientes tratados presentan reacciones alérgicas cutáneas leves. Las graves, como la dermatitis exfoliativa, son muy raras. Al igual que para la DFH, hay riesgo de enfermedad hemorrágica del recién nacido, en niños de 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 DFH.

Las manifestaciones cerebelosas como ataxia, nistagmo, aparecen a concentraciones plasmáticas superiores a 30 µg/mL.

Interacciones medicamentosas. Como se ha dicho, es un poderoso inductor enzimático (enzimas microsomales hepáticas) y tiene interacciones con casi todos los AE; las pueden encontrar cuando hablamos de DFH y CBZ. El ácido valproico es capaz de incrementar, en más de un 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:

- Potencia la acción depresora del SNC, producida por antihistamínicos H-1 y alcohol. La acción depresora del SNC del fenobarbital, se puede incrementar por la isoniácida y los inhibidores de la monoamino oxidasa.
- Acelera el metabolismo de la vitamina K y de la vitamina D, afectándose 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.
- 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 geriátricos, pueden ocurrir efectos paradójicos como excitación en lugar de sedación.

Vías de administración. Oral.

Formas de presentación y dosificación. Tabletas con 15 y 100 mg y elixir con 15 mg por cada 5 mL.

Adultos: 2 a 4 mg/kg/d, 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 tomas 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 cana-

les-T de calcio) a nivel de las neuronas del tálamo, involucradas en la génesis de este tipo de crisis (Fig. 25.3).

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 $t_{1/2}$ de eliminación es de 40-50 h en adultos y alrededor de 30 h en niños. El rango de las concentraciones plasmáticas terapéuticas se encuentra entre 40-100 µg/mL.

Reacciones adversas. Las más comunes son anorexia, náuseas y vómitos y en el SNC, sedación, letargo, euforia, cefalea e hipo. Puede aparecer tolerancia a algunos de estos efectos. También han sido reportados 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. Oral.

Formas de presentación y dosificación. En Cuba, la forma farmacéutica disponible es en cápsulas de 250 mg. También puede aparecer como jarabe saborizado, con 250 mg/ 5 mL.

Las dosis de los adultos son 15-25 mg/kg/d, comenzar por 500 mg e incrementar lentamente hasta lograr el control de las crisis. No es recomendable exceder los 1500 mg/d. Se puede administrar en una o dos dosis al día. Para los niños, las dosis diarias están entre 20-40 mg/kg/d, con las mismas recomendaciones que para los adultos.

Ácido valproico

Se introdujo en la terapéutica en la década de los años 70, primero en Europa y en 1978 en los Estados Unidos. Su descubrimiento como AE fue puramente casual, pues se empleaba como vehículo en el tamizaje de los AE bajo estudio.

Acciones farmacológicas. A diferencia de los AE 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 DFH y CBZ.
- Inhibe las corrientes de los canales T de calcio, como la etosuximida.
- Incrementa las concentraciones de GABA en el cerebro, bien por disminuir su degradación, incrementar la síntesis o ambas.

Como puede verse, tiene un mecanismo de acción amplio, lo que se corresponde con su vasto espectro terapéutico.

Farmacocinética. Se absorbe bien y rápido por vía oral. La ingestión de alimentos puede retardar su absorción por el tracto gastrointestinal. 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 $t_{1/2}$ de eliminación esta alrededor de 15 h, aunque puede ser menor en pacientes con politerapia con AE, por las interacciones que ya hemos revisado en otras partes del texto. A diferencia del resto de los AE estudiados, es un inhibidor de las enzimas hepáticas, factor que es importante en el caso de su administración con lamotrigina, un AE nuevo.

Reacciones adversas. Las manifestaciones digestivas son las más frecuentes, aparecen en un 16 % de los pacientes tratados.

A nivel del SNC pueden aparecer sedación y tremor, 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 un 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 1/10 000 tratados). Actualmente 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, la frecuencia de aparición de este efecto fatal ha disminuido a 1/50 000 tratados. También han

sido reportados 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 AE 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 AE.

Tiene acción teratogénica, lo que incrementa el riesgo de defectos del cierre del tubo neural (DTN), especialmente espina bífida (Fig. 25.5), 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 AE más teratogénico de los frecuentemente empleados.



Fig. 25.5. Defecto del cierre del tubo neural; malformación que puede ocurrir en hijos de madres tratadas con sales del ácido valproico durante la gestación.

A pesar de las RA mencionadas, para algunos clínicos es el AE de elección para el tratamiento de los ancianos con ataques epilépticos.

Interacciones medicamentosas. En su mayoría, las más relevantes se han mencionado al tratar, anteriormente, los otros AE. La administración conjunta con clonazepam 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 AE, se ha observado un incremento del riesgo de hemorragia cuando se administra con aspirina o warfarina y potencia la depresión del SNC producida por alcohol.

Vías de administración. Oral.

Formas de presentación y dosificación. Puede presentarse en tabletas de valproato de magnesio con 190 mg y en jarabe de valproato de sodio 125 mg/5 mL. También pueden fabricarse preparados de liberación sostenida.

Las dosis recomendadas en adultos son de 15-25 mg/kg/d y en niños, de 20-30 mg/kg/d. En caso de ser necesario, se puede aumentar la dosis lentamente (5-10 mg/kg semanalmente), sin pasar de 60 mg/kg/d. 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 hará referencia a aquellos medicamentos, dentro del grupo, que tienen utilidad como AE. Aunque la mayoría desarrollan esta acción (AE), las más empleadas son el clonazepam y el clorazepato, para el tratamiento crónico y el diazepam y el lorazepam, para el tratamiento del estado de mal epiléptico.

Acciones farmacológicas. El clonazepam exhibe acción AE 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 AE, como la fenitoína.

Mecanismo de acción. Incrementa la transmisión gabaérgica inhibitoria, al interactuar con un receptor para benzodiazepinas, hoy día se sabe forma parte del receptor GABA_A (Fig. 25.1).

Farmacocinética. La absorción, cuando se administran por vía oral, 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 rápidamente, pero también disminuyen de manera apresurada. 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 de otro antiepiléptico (DFH).

El $t_{1/2}$ de eliminación del diazepam es de 1 a 2 días, el del clonazepam, de 1 día y el lorazepam, de alrededor de 14 h. La mayor parte se excreta en forma de metabolitos por la orina.

Reacciones adversas. Son considerados fármacos seguros, por cuanto después de la ingestión oral de altas dosis (accidental o intencional), el riesgo de secuelas o muerte es bajo.

Durante la administración e.v. de diazepam o lorazepam, puede ocurrir depresión cardiorrespiratoria. Por ello 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), no es rara y puede ser un problema médico.

Vías de administración. Depende de las BZD. Se emplean las vías oral, rectal y e.v.; en el tratamiento crónico, la primera y en el estado de mal epiléptico, la última. La vía rectal se usa en niños con ataques repetitivos o en estado de mal epiléptico.

Formas de presentación y dosis. Clonazepam: tabletas de 1 mg para administración oral. Las dosis habituales son 0,15-0,25 mg/kg/d, en adultos y 0,1-0,2 mg/kg/d, en niños, repartidos en una o dos tomas. Se recomienda comenzar por las dosis más bajas para evitar la sedación excesiva.

El diazepam, para el propósito que nos ocupa (tratamiento del estado de mal epiléptico), se presenta en ampulas de 10 mg/2 mL para administración e.v.

lenta, menos de 1mg por minuto. Las dosis son de 0,1-0,35 mg/kg/dosis.

Para el clorazepato existen tabletas para la administración oral.

En el cuadro 25.1 se resumen las características farmacológicas principales de los AE de uso frecuente en nuestro medio.

Antiepilépticos nuevos

Al inicio del capítulo se planteaba que la mayoría de los pacientes mejoraban su calidad de vida con los fármacos antiepilépticos disponibles, pero que entre un 20 y un 30 % permanecían sintomáticos aún. Para ese grupo de pacientes y para tratar de encontrar fármacos con menos RA 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 AE clásicos.

Algunos especialistas señalan que tienen características farmacocinéticas más sencillas y por lo tanto, son de más fácil manejo. Tienen menor tiempo de vida media, no actúan sobre sistemas enzimáticos en el hígado, por lo que deben tener menos interacciones medicamentosas. Claro que esto no es válido para todos.

Entre los AE nuevos, algunos consideran a la oxcarbazepina, derivado de la CBZ, se dice que es tan efectivo como esta y mucho mejor tolerado. Hay algunos ensayos clínicos que hablan a su favor, aunque creemos 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, debemos estar concientes que solo tiene aproximadamente 10 años de comercializado y estamos hablando de trastornos crónicos, que llevarán medicamentos por períodos muy prolongados o de por vida.

Otros, como el felbamato y la vigabatrina, han sido retirados 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 de síndrome de Webs y de Lennox-Gastaut.

A manera de resumen, en los cuadros 25.2 y 25.3, se muestran algunas características relevantes de los nuevos AE, con más o menos de 10 años de comercialización.

Cuadro 25.2. Antiepilépticos "nuevos" con más de 10 años de comercialización.

Vigabatrina - Es el primero de los AE 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 RA 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 usado de los nuevos. - Inhibe los canales de sodio semejante a DFH y CBZ. - 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 RA más frecuentes. - Vía oral.
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. - Ha sido retirado en muchos países por mala relación beneficio/riesgo.
Gabapentina - Aprobado en 1993 por FDA. - Se cree aumenta la liberación del GABA. - La absorción oral es buena y se excreta sin cambios en la orina. No tiene interacciones medicamentosas importantes. - Por lo que se ha podido comprobar, es bien tolerado. - Se recomienda en terapia combinada.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Conocer los síntomas presentes en el paciente para poder evaluar los resultados del tratamiento.
- Interrogar acerca de otros padecimientos.
- Interrogar sobre el uso de otros fármacos.
- Chequear que la dosis sea la adecuada.
- Comprobar la vía de administración.

Intervención

- Preparar el medicamento de acuerdo a la vía por la que se vaya a administrar.

Cuadro 25.3. Antiepilépticos "nuevos" con menos 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 transmisión por GABA y disminución de la transmisión 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). Ajustando las dosis, pueden disminuir las RA y se mantiene el efecto. - Se encuentra en algunos países y es de los más recomendados entre los más recientes.
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 tiempo de vida media hasta 3 h. - Las RA más frecuentes hasta el momento son somnolencia, mareos y temblor. - Administración oral.
Levetiracetan - 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 DFH, pero too inhibe los canales de calcio tipo T. - Solo para pacientes con crisis parciales, no controladas con otros fármacos. - Interacciones con DFH, CBZ y lamotrigina y se afectan sus concentraciones plasmática. - Poca información de utilidad terapéutica. - Hasta el momento ha sido bien tolerado, solo ataxia y somnolencia ligeras y anorexia.

- Administrar adecuadamente por la vía indicada y en los horarios establecidos.

Educación paciente-familia

- Instruir acerca de las complicaciones que pueden aparecer por la suspensión brusca de los AE, así

como la importancia de la disminución gradual de los mismos, si fuera orientado por el médico.

- Orientar sobre los posibles efectos adversos que pueden aparecer y de ser posible, cómo disminuirlos.
- Orientar que no debe tomar otros medicamentos sin consultar al médico.
- Insistir que debe notificar al médico la aparición de cualquier síntoma que le cause alarma.

Evaluación

- Evaluar los efectos terapéuticos del medicamento.
- Evaluar la aparición de efectos no deseados.
- Sugerir al médico reajuste de dosis, en caso que le parezca necesario.
- Notificar inmediatamente al médico en caso de detección de complicaciones.

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](http://www.medscape.com/viewprogram/2885?mpid=23738). Revisado abril del 2004.
- Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; MINSAP; Cuba (2006): Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, pp. 462-476.
- Cires, M. y E. Vergara (1995): Guía terapéutica para la atención primaria de salud en Cuba. Instituto Cubano del libro. Editorial José Martí, Cuba, pp.121-126.
- Cleveland, L., D.S. Aschenbrenner, S.J. Venable y J.A.P. Yansen (1999): Nursing Management in Drug Therapy. Lippincott, Philadelphia, 1114 pp.
- Lowenstein, D.H. (2001): Convulsiones y epilepsia. En Harrison; Principios de Medicina Interna [traducido del inglés]; (E. Braunwald, S.L. Hauser, A.S. Fauci, D.L. Longo, J.L. Jameson, et al, eds.). McGraw-Hill Interamericana, Madrid (2002), 15ta. Ed., Vol. II, pp. 2751-2768.
- McKenry, L.M. y E. Salerno (2001): Mosby's Pharmacology in Nursing. Mosby, Missouri, 1324 pp.
- McNamara, J.O. (2001): Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. En Goodman y Gilman; Las bases farmacológicas de la terapéutica [traducido del inglés]; (J.G. Hardman, L.E. Limbird y A. Goodman Gilman eds.) McGraw-Hill Interamericana, México (2003), 10ma. Ed., pp 529-556.
- Morgan, F. (1999): Drug treatment of epilepsy. British Medical Journal, 318: 106-109.
- Pedley, T.A. (2000): Epilepsias. En Tratado de Medicina Interna de Cecil [traducido del inglés]; (Goldman L. y J.C. Bennett) Editorial McGraw-Hill- Interamericana, México (2002), 21ra. Ed., Vol. II, pp. 2378-2392.
- Porter R.J. y B.S. Meldrum (2007): Antiseizure drugs. En: Basic and clinical pharmacology (Katzung, B.G. ed) McGraw-Hill-Lange, 8ma. Ed., pp. 379-400.
- Pradillo García, P. (2003): Fármacos antiepilépticos. En Farmacología en Enfermería (P. Pradillo García, comp.) Editorial Difusión Avances de Enfermería, Madrid, pp. 153-160.
- Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Pharmacology. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 4ta. Ed., pp. 566-578.
- 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 (2002): Estudio de utilización de anti-epilépticos orales en un hospital general de Ciudad de La Habana Rev Cubana Farmacia, 36 (3): 162-169.
- Zapata, A., G.M. Vergel y L. Paz (2005): Aspectos farmacológicos relevantes de antiepilépticos nuevos. Rev Cubana de Medicina Gen Integral, 21(5-6): ISSN 0864-2125 <http://bvvs.sld.cu/revistas/mgi/indice.html>.



Capítulo 26

Anestésicos generales

Dra. Mayra Levy Rodríguez

La anestesia general resulta indispensable en las prácticas quirúrgicas, permitiendo la analgesia, amnesia e inconciencia, además de producir relajación muscular y supresión de efectos indeseables. Ningún anestésico, hasta el momento, es capaz de ofrecer todas estas acciones, de ahí que se deban utilizar diferentes compuestos para lograr una “anestesia balanceada”.

Durante la llamada premedicación anestésica, calmamos al paciente, le aliviamos el dolor y lo protegemos de los efectos indeseables de los anestésicos en sí.

La medicación preanestésica consiste en el empleo combinado de fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC) y entre otros objetivos, pretende evitar la ansiedad y miedo ante la intervención quirúrgica, así como los recuerdos desagradables, con ella se facilita la inducción anestésica y se disminuye la cantidad de anestésico necesario. También se consiguen efectos post anestésicos útiles como el sueño y una analgesia más duradera. En la premedicación anestésica se incluyen, opioides, benzodiazepinas, barbitúricos, anticolinérgicos, antieméticos, agentes gastrocinéticos y antagonistas H_2 .

Para ello, el anestesta debe seleccionar aquellos fármacos más seguros y que permitan el mejor régimen anestésico en el paciente en cuestión.

Un anestésico general se considera “ideal” cuando:

- Produzca una inducción rápida y placentera, causando la menor excitación posible y logrando un restablecimiento rápido.
- No sea irritante para las mucosas.
- Permita alcanzar todos los planos de la anestesia.
- Produzca buena relajación muscular.
- No sea inflamable ni explosivo.
- No tenga efectos indeseables sobre el aparato cardiovascular, riñón o hígado.

- No provoque náuseas ni vómitos.
- Sea económico.

Fases de la anestesia. Cuando un paciente recibe un anestésico general, pasa por diferentes fases clínicas que pueden orientar al anestesta, en relación a la profundidad de la anestesia.

Fase I de inducción o analgesia: comienza con la administración del anestésico general y termina cuando el paciente pierde la conciencia. En esta etapa hay analgesia y amnesia. La inducción anestésica puede ser inhalatoria o endovenosa.

- Inducción inhalatoria: en este caso, al paciente se le aplica un gas anestésico. Es el método más utilizado en los niños, ya que nos evita puncionarlos mientras están despiertos. En adultos, tiene la desventaja que, dadas las características de la fisiología respiratoria y cardiovascular, la pérdida de conciencia es lenta y muchas veces, poco agradable para ellos, lo que ha sido solucionado parcialmente con la introducción del sevoflurano, que es un gas anestésico poco irritante de la vía aérea y permite una inducción bastante rápida, aún en adultos.
- Inducción endovenosa: es la técnica de inducción más utilizada en adultos y en niños que llegan con una vía venosa accesible. Su principal ventaja es la rapidez con que se produce la inconciencia del paciente. Es el método obligado de inducción en aquellos pacientes en los que debemos hacer una intubación rápida.

Fase II de excitación: comienza con la pérdida de conciencia y termina cuando comienza la respiración regular. Aunque hay pérdida de conciencia, el pacien-

te puede presentar excitación, delirios, forcejeos, la actividad refleja está aumentada, la respiración es irregular y se pueden presentar náuseas y vómitos. La descarga simpática aumentada puede favorecer la aparición de arritmias cardíacas, para evitarlo, se utiliza un barbitúrico de acción corta.

Fase III de anestesia quirúrgica: la respiración se hace regular, la relajación de la musculatura esquelética es evidente, los reflejos oculares disminuyen y la pupila se estabiliza. Es en esta etapa donde los procedimientos quirúrgicos se llevan a cabo.

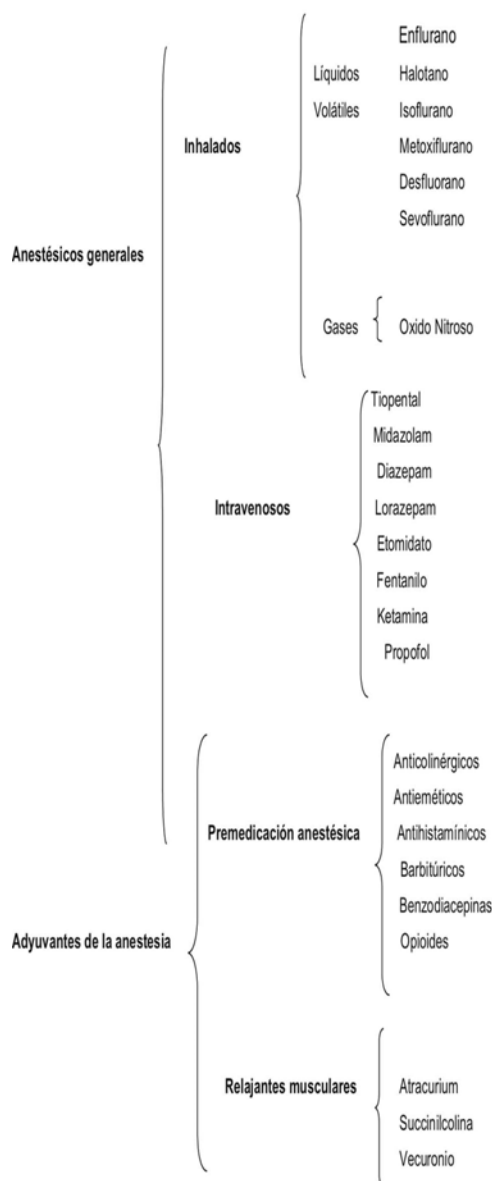
Fase IV de depresión medular: aparece severa depresión del centro respiratorio y vasomotor. En esta fase, el riesgo de mortalidad se incrementa si no se dispone de los recursos adecuados.

Mecanismo de acción general. Los anestésicos generales no son moléculas químicamente relacionadas, lo que sugiere que no existe un receptor específico para esta acción.

Se plantea que producen una parálisis descendente no selectiva del SNC, deprimiéndose 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.

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 con 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 GABA_A (halotano, benzodiazepinas, barbitúricos) y canal de sodio ligado al receptor colinérgico nicotínico. Esto pudiera conferir selectividad molecular y celular a los anestésicos, explicaría el por qué 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 intravenosos, de acuerdo a su vía de administración.



Anestésicos inhalados

Se utilizan fundamentalmente para el mantenimiento de la anestesia, ya que en la inducción se prefieren los anestésicos intravenosos; con el uso de éstos últimos, es posible administrar concentraciones más bajas de agentes inhalados, pero a su vez estos tienen una gran ventaja sobre los endovenosos y es que la anestesia inducida por ellos es fácilmente reversible con solo disminuir su concentración en la mezcla inhalada.

Los modernos agentes inhalados no son explosivos y entre ellos podemos citar el oxido nitroso y un grupo de hidrocarburos halogenados. Como grupo, estos

compuestos disminuyen la resistencia cerebrovascular, lo que provoca un incremento en la perfusión cerebral; son broncodilatadores, su potencia se correlaciona directamente con su liposolubilidad, la recuperación de sus efectos es debida a su eliminación del cerebro.

La potencia de un anestésico inhalado se define, cuantitativamente, como la concentración alveolar mínima (CAM), que es la concentración de anestésico que se necesita para eliminar los movimientos de huida de los pacientes, ante un estímulo doloroso. La CAM se expresa como el por ciento de gas en la mezcla requerida para obtener el efecto. Esta es pequeña en los anestésicos muy potentes y mayor en los menos potentes.

Efectos sobre el sistema cardiovascular. Todos 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 sevoflurano, el desflurano y el isoflurano, aunque éste último puede desencadenar isquemia miocárdica en pacientes cardiopatas.

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. La actividad mucociliar también se ve afectada. El óxido nítrico es el menos depresor de la actividad respiratoria.

Efectos sobre el músculo liso y estriado. Los agentes halogenados tienen propiedades relajantes musculares y potencian además, la acción de los bloqueadores neuromusculares; estos efectos se observan, con mayor intensidad, con el halotano y el sevoflurano. Producen relajación del útero grávido, este efecto no se observa con el óxido nítrico.

Farmacocinética de los anestésicos inhalados. Absorción: se absorben fácilmente a través del alveolo pulmonar, pasan a la sangre y por este medio alcanzan el SNC donde ejercen su acción. También son absorbidos por vía oral y rectal, pero estas vías no se utilizan para provocar anestesia general.

En general, la absorción será proporcional a la concentración en el gas inspirado, al estado respiratorio del paciente y al coeficiente de solubilidad del anestésico.

La velocidad con que se produce la anestesia es proporcional a la ventilación pulmonar e inversamente proporcional a la solubilidad del medicamento.

Distribución: 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 tisular. 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 el curso de la misma; por tanto, debe considerarse una concentración inspiratoria inicial para inducir la anestesia y otra de mantenimiento, esto varía para cada agente.

Los anestésicos inhalados atraviesan la barrera placentaria, por lo que la concentración anestésica en sangre fetal es similar a la de la sangre materna.

Metabolismo: estos agentes se metabolizan poco en el organismo, solo una pequeña fracción lo hace en el hígado por oxidación y deshalogenación. Para el caso del halotano, el 15 % sufre metabolismo hepático a través del sistema de las oxidasas, 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: se eliminan por el pulmón. 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. Los anestésicos generales inhalados constituyen uno de los grupos farmacológicos más peligrosos. Su margen de seguridad es pequeño, aunque en la actualidad y por el uso combinado de agentes intravenosos, esto constituye un problema menor.

Las reacciones adversas que más frecuentemente se observan con su uso se relacionan con sus propias acciones farmacológicas.

El óxido nítrico inhibe, de forma irreversible, a 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. El riesgo de aparición de esta reacción es más frecuente en los médicos anestesiistas que en los pacientes.

El halotano puede producir lesión hepática que puede ir, desde un incremento ligero de las enzimas hepáticas, hasta la necrosis; esta reacción es más frecuente en pacientes expuestos previamente. El riesgo es mayor en el sexo femenino, en la obesidad y en mayores de 40 años. Actualmente, se invoca también un mecanismo inmunológico para explicar la hepatotoxicidad. Aunque raro, se han descrito casos de hipertermia maligna, hipotensión y arritmias cardíacas.

Con el enflurano se describe una reducción del umbral convulsivo, lo 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 se observa más frecuentemente en niños con fiebre elevada, deshidratación y anoxia. Raramente se ha reportado la ocurrencia de hipertermia maligna.

El desflurano puede provocar irritación de las vías aéreas y laringoespasma.

El uso combinado de anestésicos inhalados halogenados y bloqueadores neuromusculares, como la succinilcolina, puede causar una complicación grave, conocida como síndrome de hipertermia maligna, que se caracteriza por un estado hipermetabólico del músculo esquelético, observable durante la anestesia o en el postoperatorio inmediato. Clínicamente, se observa una taquicardia no justificada, arritmias, cianosis, sudoración, presión arterial variable, elevación de la temperatura (puede llegar a 43°), rigidez en extensión, acidosis metabólica, hiperpotasemia, mioglobinuria y aumento de la creatinina 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.

En el personal que trabaja usualmente en el quirófano pueden presentarse lesiones hepáticas, enfermedades hematológicas y en el caso de las embarazadas, sufrir

abortos o presentar fetos con malformaciones congénitas.

Interacciones. Existe sinergismo con los hipnóticos sedantes (barbitúricos, benzodiazepinas) y se describe, además, tolerancia cruzada con el alcohol.

Con 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.

Con relajantes musculares no despolarizantes: sinergismo con el uso de ambos agentes, esto conlleva a utilizar dosis más bajas de ambos.

Con las catecolaminas: los anestésicos halogenados sensibilizan al miocardio a la acción de la adrenalina, por lo que no deben combinarse. Tampoco con bloqueadores adrenérgicos, como el propranolol, ya que ambos son depresores cardíacos.

Los antihipertensivos, como reserpina, guanetidina, metildopa, causan hipotensión arterial intensa.

Los antimicrobianos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos 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 muy amplias, solo o combinado con otros anestésicos y relajantes musculares. El enflurano tiene iguales indicaciones, pero es más costoso, muy utilizado en cirugía ambulatoria debido a la rápida recuperación del paciente. El óxido nítrico es utilizado como agente único y de forma intermitente, en procedimientos estomatológicos y al inicio del trabajo de parto.

Anestésicos intravenosos

Se utilizan preferentemente para la inducción anestésica o para operaciones quirúrgicas de corta duración. Con ellos, la inducción es rápida y placentera, la técnica de administración es relativamente sencilla, el paciente se restablece rápido y se observan pocas complicaciones postoperatorias. También presentan inconvenientes relacionados, fundamentalmente, con el control de la dosis, su estrecho margen de seguridad, 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 intravenosos más utilizados aparecen los barbitúricos, que han sido utilizados desde la década del 30 del siglo pasado, sigue siendo el grupo de primera elección en la inducción anestésica. Poseen además acción anticonvulsivante.

Tiopental

Es más utilizado para la anestesia general, que cualquier otro barbitúrico; es de inicio de acción rápida y duración de acción ultracorta. En general, no es un buen analgésico; puede incluso incrementar la sensibilidad al dolor cuando se usa en dosis inadecuadas. Tampoco causa relajación muscular, por lo que se combina con analgésicos opioides 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.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas, que incluyen elevada liposolubilidad y rápido paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE), se logran altas concentraciones en el cerebro que producen intensa acción depresora y anestesia de aparición a los 10-20 s, con pico máximo a los 40 s y luego disminución progresiva hasta lograr la recuperación a los 20-30 min.

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 ésta.

La anestesia producida por este fármaco se acompaña de depresión respiratoria, que inicialmente puede llegar a la apnea para mantenerse luego en hipoventilación. Generalmente, no hay afectación de la función cardiovascular, aunque en situaciones patológicas como shock, hipovolemia, sepsis, etc., dosis normales pueden producir colapso circulatorio. Reduce el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral, esto es ventajoso en situaciones donde existe hipertensión endocraneana.

Las complicaciones que se observan con su uso, son mínimas a dosis adecuadas; sin embargo, la sobre dosificación puede ser peligrosa al no contar con un agente eficaz capaz de antagonizar sus acciones. Debido a lo lento de su vida media de eliminación, produ-

ce somnolencia persistente. Puede provocar necrosis tisular si se extravasa.

Está totalmente contraindicado en pacientes con porfiria.

La solución de tiopental sódico es muy inestable y debe ser preparada inmediatamente antes de la administración.

Propofol

Su uso clínico comenzó en 1977. No tiene acción analgésica. Se administra como una emulsión por vía endovenosa, su inducción es tan rápida como con tiopental y a diferencia de este, se puede usar para mantener la anestesia cuando se combina con opioides u óxido nitroso. Su solvente es una emulsión lipídica a base de aceite de soja, de fosfátidos de huevo y glicerol.

Su efecto es dosis dependiente, la duración de este es muy breve y la recuperación muy rápida, con confusión postoperatoria mínima. A nivel cardiovascular, ocasiona hipotensión por reducción de la resistencia vascular periférica, deprime el reflejo barorreceptor, produciendo 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 opioides.

No afecta la función renal ni hepática, provoca amnesia, pero en grado menor que las benzodiazepinas. Tiene propiedades anticonvulsivantes y disminuye la presión intracraneal e intraocular.

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. Otros efectos adversos son la apnea, bradicardia e hipotensión. La aparición de movimientos involuntarios, náuseas y vómitos, estos últimos poco frecuentes.

Es necesario usarlo con precaución en pacientes ancianos, hipovolémicos e hipertensos.

Está contraindicado en pacientes alérgicos al huevo y a la soya. En pacientes con predisposición a la pérdida de zinc, como en el caso de quemaduras, diarreas o grandes sepsis, debe administrarse un suplemento de zinc, si la utilización de propofol se prolongara.

La emulsión puede facilitar el crecimiento bacteriano, por ello no debe almacenarse una vez abierto.

Actualmente, sus principales usos incluyen la anestesia para procedimientos quirúrgicos y exploraciones poco dolorosas y breves en pacientes ambulatorios, en cirugía oftálmica y para la sedación en unidades de cuidados intensivos.

Benzodiazepinas: diazepam, lorazepam y midazolam

Dentro de sus variados usos terapéuticos, además de sedantes, ansiolíticos, anticonvulsivos y relajantes musculares, se incluye 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 misma.

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; no obstante, cuando se combinan con opioides puede producirse depresión cardiovascular y respiratoria. Su efecto anestésico tarda varios minutos en aparecer.

Su margen de seguridad es mayor que el de los barbitúricos y existe un antagonista específico, el flumazenilo, para contrarrestar la sobre dosificación.

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 vía oral y la intravenosa, una hora antes de que el paciente vaya al salón de operaciones; para la inducción se utiliza la vía intravenosa. Importante recordar que el diazepam es muy irritante por vía endovenosa, no así el midazolam.

Ketamina

Este derivado de la fenciclidina produce una rápida anestesia disociativa, caracterizada por reflejos laringo faríngeos presentes o aumentados, tono muscular normal o aumentado, estimulación respiratoria y, ocasionalmente, una depresión respiratoria transitoria. La fenciclidina fue el primer fármaco usado con esta finalidad, pero la manifestación frecuente de alucinaciones desagradables y problemas psicológicos, hizo que se abandonara muy pronto.

Su mecanismo de acción se relaciona con su interacción con los receptores de glutamato (NMDA).

Posee potente efecto analgésico. Una vez administrado produce sedación, pérdida de conciencia, amnesia, analgesia. Se dice que provoca “anestesia disociativa” debido a que durante la misma 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 10-15 min. La analgesia y la amnesia aparecen rápidamente y esta última persiste cerca de 40 min. La aparición de estos efectos puede prevenirse con benzodiazepinas.

Desde el punto de vista cardiovascular, los efectos pueden ser importantes, ya que es el único que provoca estimulación. Aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Pueden aumentar también la presión en la arteria pulmonar, la presión intracraneal y la intraocular, por lo que se contraindica 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 salivares tras su administración.

Se administra por vía intramuscular e intravenosa, es altamente liposoluble, distribuyéndose ampliamente en tejidos muy irrigados, incluyendo el cerebro, donde alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas. Su metabolismo es hepático y su excreción renal y biliar. Las benzodiazepinas, barbitúricos y anestésicos inhalados fluorados, prolongan la recuperación de la conciencia con ketamina. Aumenta la relajación muscular de fármacos despolarizantes y no despolarizantes. Reduce el umbral convulsivo si se administra aminofilina.

Se puede administrar por vía intramuscular en niños, en los que su uso cobra importancia en procedimientos radiológicos, en maniobras cortas que requieren analgesia intensa, como es el caso de reducción de fracturas o curaciones complejas, en procedimientos quirúrgicos por trauma y urgencias, siempre administrada con diazepam previamente.

Neuroleptanalgesia y neuroleptanestesia

La neuroleptanalgesia se logra con la asociación de un analgésico opioide, generalmente muy potente, el fentanilo y un neuroleptico, el más usado es el droperidol. Tiene como objetivo conseguir analgesia profunda, deprimir la reactividad al dolor y la protección neurovegetativa.

La neuroleptanestesia se caracteriza además, por pérdida de la conciencia y se puede lograr de dos formas: asociando a la combinación anterior dosis pequeñas de un anestésico general (ej. óxido nitroso) o incrementando la dosis del opiáceo, hasta lograr la pérdida de conciencia. Este tipo de anestesia es muy útil para la realización de procedimientos como curación de quemaduras, endoscopias, etc.

Ambas técnicas requieren del uso coadyuvante de bloqueadores neuromusculares.

Fentanilo

Pertenece al grupo de los opioides y se utiliza como complemento de la anestesia. Produce depresión respiratoria, leve disminución de la tensión arterial, con un lento despertar y frecuentes náuseas y vómitos en el postoperatorio.

Su acción es más potente que la de la morfina; la anestesia que provoca puede ser fácilmente regulada y el grado de amnesia obtenido es también mayor, pero provoca rigidez de los músculos respiratorios, lo que dificulta la respiración asistida.

Su alta liposolubilidad (posee amplia redistribución en músculo y tejido graso, donde se acumula) determina su rápida distribución (1 min) y lo breve de su efecto (30 min).

Otros fármacos de este grupo, como el alfentanil y el sufentanilo, son más potentes que el fentanilo 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 fentanilo, el remifentanil, opioide selectivo de receptores μ , 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 esterases 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.

En cuanto a los efectos de este grupo de fármacos, pueden 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 intravenosa, brindan analgesia de inicio rápido y duración apropiada y se requieren, por tanto, dosis más pequeñas de otros fármacos.

Droperidol

Dentro del grupo de los neurolepticos, el más utilizado es el droperidol, derivado de las butirofenonas. Solo o combinado con el fentanilo, produce un estado de tranquilidad con indiferencia del medio ambiente y tendencia al sueño, disminuye las manifestaciones de emoción o afectividad y tiene actividad antiemética.

Como neuroleptico, suprime los movimientos anormales, manteniendo los reflejos medulares. El droperidol disminuye la respuesta termoreguladora. Puede utilizarse para prevenir la aparición del frío postoperatorio.

La absorción del droperidol por vía intramuscular e incluso por vía oral, es rápida. Tiene una vida media de eliminación de 104 min. Es metabolizado casi totalmente, solo menos del 1 % es excretado por la orina. La duración clínica del efecto es de aproximadamente 1 h 30 min, después de la inyección intravenosa.

Las complicaciones más frecuentes con su uso son la persistencia de la depresión respiratoria (3-4 h después), que puede ser revertida con naloxona. Con su uso se requiere de ventilación asistida o controlada. Puede producir hipotensión postural, por lo que se recomienda evitar los cambios repentinos y bruscos de posición; son frecuentes también las reacciones extrapiramidales en el postoperatorio (12-24 h después), que se manifiestan principalmente por temblores, rigidez muscular y desasosiego, estos efectos pueden controlarse con atropina. No debe utilizarse en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Su margen de seguridad es mayor que el de los barbitúricos.

Potencialización y sinergia: el droperidol no aumenta la potencia de los analgésicos centrales, pero sí aumenta la duración de acción.

Dentro de sus reacciones indeseables se describen crisis discinéticas, hasta el 5 %, sobretudo en niños. Puede aparecer hasta 14 h después de la administración del droperidol, incluso a las dosis utilizadas para la prevención de los vómitos.

Puede producir acatisia (imposibilidad de sentarse), que puede presentarse 1 h 30 min después de la inyección. Puede confundirse con una agitación ansiosa,

también frecuente después de la administración de droperidol. El tratamiento es con propranolol (10-15 mg).

Se utiliza en premedicación anestésica, neuroleptanalgesia; administración epidural; prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios. El droperidol no bloquea todas las vías que inducen el vómito y las náuseas. Debe emplearse al principio de la intervención, para tratar de bloquear los receptores de la zona “trigger” antes de la activación por la cirugía y por ser un agente depresor del SNC. Solo en aquellos casos en que la cirugía se prolongue más de dos horas, se empleará al final.

Etomidato

Es un anestésico intravenoso no barbitúrico, introducido en la clínica en 1972 y conocido, fundamentalmente, por la estabilidad cardiovascular que ofrece. Derivado del imidazol, con capacidad hipnótica y amplio margen de seguridad. Como mecanismo de acción, se plantea que estimula las vías inhibitorias mediadas por el GABA. Es altamente liposoluble, atravesando con facilidad la barrera hematoencefálica y 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, sin efecto de “resaca”. 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, disminuye el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno. Sus indicaciones de uso son, como agente, para la inducción en pacientes con enfermedad cardiovascular importante. Debido a su capacidad de disminuir la presión intracraneal, el etomidato se usa como agente inductor en los procedimientos neuroquirúrgicos. También es útil para procedimientos breves, como la terapia electroconvulsiva y para dar anestesia durante la inyección del bloqueo retrobulbar.

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 opioides o benzodiazepinas. Esta reacción se presenta hasta en un tercio de los pacientes tratados. Se ha reportado una disminución de la respuesta adrenal con su uso.

El etomidato, debido a la capacidad que posee para activar el foco epiléptico, debería ser usado con precaución en pacientes con este padecimiento. Este fármaco es considerado una droga de categoría C, por lo que no debería usarse durante el embarazo.

Cuando se administra conjuntamente con el fentanilo, se incrementa la incidencia de náuseas y vómitos. Los efectos depresores respiratorios son aumentados por el uso, a la vez, de opiáceos. Los efectos de los relajantes musculares, no despolarizantes, son potenciados por el etomidato.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Valorar el grado de dolor, estrés y otros factores que confluyan en el paciente y que puedan alterar la respuesta a la anestesia.

Intervención

- Preparar adecuadamente al paciente para el acto quirúrgico, lo que incluye la correcta administración de la medicación preanestésica.
- Preparar los recursos adecuados para el tratamiento de posibles reacciones adversas.

Educación paciente-familia

- Orientar y brindar información del desarrollo normal del proceso de recuperación y sobre aquellos efectos de los anestésicos generales que se puedan presentar posteriormente a su uso.

Evaluación

- Observar al paciente durante y después del proceder anestésico.
- Identificar la aparición de efectos adversos.

Bibliografía

- Carrillo, E.R., González, S.J., Serralde, Z.A. (2001): Propofol: La otra cara de la moneda. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Int.* 15 (6): 214-217.
- <http://ponce.inter.edu/cai/reserva/ravila/anestes.htm>.
- <http://www.anestesia.com.mx/kk.html>.
- http://www.anesthesiologia.cl/auxiliares/agentes_anesteticos.php.
- <http://www.cuidaseek.com/protocolos/pae/pae1.htm>.
- <http://www.diprivan.com/anesthesia/index.asp?shownav=anesthesia>.
- <http://www.msc.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/anesteticos.pdf#search=%22gases%20anesteticos%22>.
- <http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/farmacologia/propofol.htm>.
- <http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/farmacologia/etomidato.htm>.
- <http://www.vasg.org> principios de la anestesia balanceada1.htm.
- Miller, R.D. (1994): *Anesthesia*, 4th ed., Churchill Livingstone, NY.
- Palencia, E.H. (2002): *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*. Artículo nº 400, vol. 2, nº 7, Julio,
- Physicians' Desk Reference, Medical Economics Data Production Co., Montvale, N.J., 1995.
- Stoelting, R.K. (1991) Ed. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 2nd ed. J.B. Lippincott, Philadelphia, PA.
- Talenian, D.L. (1997): *Los anestésicos locales. Beneficios y usos*. Ed. Lippincott-Raven. Vol. 25, Cap. 17.
- The International Journal of Anesthesia*. ISSN 1361-8245, 1999.
- The Virtual Anesthesia Textbook*. [Http: // www.virtual-anaesthesia-textbook.com](http://www.virtual-anaesthesia-textbook.com).
- Trevor J. (2007): *General Anesthetics*. En *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma} Edición, McGraw Hill-Lange, pp. 401-427.
- Valencia, E., Olga Teresita Salazar V. (2003): Manejo anestésico y participación de enfermería en procedimientos quirúrgicos urgentes en unidades de cuidado intensivo, *Actual. Enferm*, 6 (3):19-23.

Parte X

Otros temas

Capítulo 27

Vacunas

Dra. Dulce María Calvo Barbado

Las vacunas preventivas han permitido el control de un número importante de enfermedades infecciosas que amenazan la vida del hombre. Su desarrollo y administración han propiciado la erradicación y disminución de la prevalencia e incidencia, a nivel mundial, de diversas enfermedades infecciosas.

Su efectividad ha llevado a los países y sistemas sanitarios ha establecer programas de inmunización sistemáticos. La aplicación de estos calendarios de vacunación, de forma sistematizada, ha permitido alcanzar importantes coberturas de vacunación en los países desarrollados; no lográndose de igual forma en los países subdesarrollados, a pesar de que desde los años 70 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso implementar un programa ampliado de inmunización.

Cuba, desde 1959, aplica un programa de vacunación orgánicamente planificado, gratuito y accesible a toda la población, e incluso de obligatorio cumplimiento, que ha logrado disminuir o erradicar un importante número de enfermedades infecciosas, sobretodo en la población infantil. En 1962 se erradicó la poliomielitis, en 1972 el tétanos neonatal, en el 1979 se reportó el último caso de difteria y en 1994 el de tos ferina. En el caso de las enfermedades que no se han podido erradicar totalmente, este empeño ha logrado disminuir su prevalencia o manifestaciones, como la infección por *Neisseria meningitidis*, hepatitis B y *Haemophilus influenzae*, así como reducir la morbilidad generada por ellas.

El papel del personal de enfermería es fundamental en la conservación, administración correcta, el seguimiento, la identificación y notificación de eventos ad-

versos tras su aplicación, siendo estas las causas que ameritan profundizar en el conocimiento de los principios generales de la vacunación y algunas características de las vacunas disponibles en nuestro Programa Nacional de Inmunización.

Antecedentes históricos de la vaccinología. Al parecer, la primera aproximación del hombre a la inmunización se produjo en países como China y la India, en el año 1000 a.c., donde inoculaban material proveniente de las pústulas de pacientes enfermos con viruela a individuos sanos, para obtener protección contra la enfermedad. Esta experiencia se extendió al oeste asiático, África y, en el siglo XVIII, a Europa y América.

En 1796, Edward Jenner (cirujano inglés), a quien se le considera junto a Pasteur el padre de la vaccinología, realizó el primer intento científico de vacunación contra la viruela. El 14 de mayo del mismo año, Jenner inoculó la linfa de una lesión fresca de “variola vaccinea” a un niño de 8 años, James Phipps y dos meses más tarde se autoinoculó él mismo, además de a su hijo mayor y a 2 sirvientas, quedando protegidos frente a la enfermedad.

El descubrimiento de Jenner fue hecho público en 1798 y su práctica se extendió por toda Europa. El término vacunación se deriva del nombre de la enfermedad inoculada. En nuestro país, el sabio cubano Tomas Romay introdujo la vacunación en 1804, siendo él y su familia los primeros inmunizados. En 1979 la OMS declaró la erradicación definitiva de la viruela.

En 1885, el científico Louis Pasteur salvó al niño Joseph Meister, que había sido mordido por un perro infectado de rabia, al inocularle material desecado procedente de tejidos de animales con la enfermedad. Así

surgió la primera vacuna, que podía considerarse parcialmente inactiva contra la rabia. A partir de este momento se concluyó que se podía inmunizar al individuo frente a una determinada enfermedad, empleando el microorganismo causal, siempre que este se encontrara atenuado.

El inicio del siglo xx se acompañó del descubrimiento de la vacuna Calmette-Guérin contra la tuberculosis (BCG), de los toxoides diftérico y tetánico y la vacuna de células enteras frente a tos ferina; además, se comenzaron a desarrollar los medios de cultivo para virus, lo que permitió el uso y disponibilidad de estos agentes para la investigación y producción de vacunas. En la década del 50, Salk y Sabin ponen a disposición de la humanidad las vacunas eficaces contra la polio.

A partir de estos años, el desarrollo de la vaccinología es vertiginoso, se dispuso de un serie de vacunas: polio inactivada (1955), polio oral (1961), sarampión (1963), parotiditis (1967), rubéola (1969), meningocócica A+C (1972), encefalitis japonesa (1974), neumocócica 14-valente (1977), hepatitis B plasmática (1979), adenovirus (1980), meningocócica tetravalente (1981), varicela (1983), *Haemophilus influenzae* tipo b (1984), hepatitis B recombinante (1986), *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada (1987), polio inactivada de inmunogenicidad incrementada (1987), *pertussis acélular* (1993), hepatitis A (1994), toxina pertúsica (1996), neumocócica 7-valente conjugada (2000), meningocócica C conjugada (2000).

Actualmente hay alrededor de 400 vacunas en desarrollo en todo el mundo, que incluye la investigación sobre las dos infecciones que, de acuerdo con la OMS, requieren una atención prioritaria (VIH/SIDA y malaria). Los métodos clásicos para la obtención de vacunas se han enriquecido con las tecnologías modernas. Para el futuro, la generación de nuevos adyuvantes, la incorporación de nuevas formas de presentación farmacéutica, nuevas vacunas combinadas, entre otros avances, determinarán el progreso aún mayor, de esta ciencia relativamente nueva.

La investigación en este campo permitirá que estén disponibles nuevas vacunas eficaces y seguras para prevenir infecciones por rotavirus, papilomavirus humano, *Helicobacter pylori*, herpes simple, citomegalovirus, meningococo serogrupo B, la varicela o la tuberculosis, además se dispondrá de la tetravírica, que protege contra el sarampión, la rubéola, la parotiditis y la varicela.

Otra línea priorizada se dirige a las vacunas terapéuticas para enfermedades no infecciosas, pero de equiparada importancia como el cáncer, la alergia, la artritis reumatoide, la enfermedad de Alzheimer y enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus tipo 1 o la esclerosis múltiple.

Como perspectivas de futuro aparecen las vacunas comestibles, derivadas de plantas transgénicas y las vacunas percutáneas mediante parches transdérmicos.

Definiciones

La *vacunación* consiste en la administración de preparados inmunobiológicos denominados vacunas, que contienen sustancias antigénicas capaces de producir inmunidad protectora activa y específica.

Inmunización es la acción de conferir inmunidad, que incluye un conjunto de elementos humorales y tisulares que protegen al organismo frente a la agresión por agentes infecciosos. Con la inmunización, además de proteger a la persona sana vacunada, al reducirse la transmisión del agente causal, se logra inmunidad en la comunidad conocida como poblacional o de rebaño.

Las vacunas pueden estar constituidas por un microorganismo, una parte de él o un producto derivado del mismo u obtenido por diferentes tecnologías (antígenos inmunizantes), capaces de producir una respuesta similar a la de la infección natural, pero sin peligro para el vacunado.

La inmunización puede ser activa o pasiva. Se le conoce como inmunización activa, cuando se debe a la administración de vacunas o toxoides o se produce por padecer la enfermedad y se caracteriza por brindar protección por un tiempo prolongado y en ocasiones, durante toda la vida.

Se denomina pasiva si se le administran al individuo anticuerpos, linfocitos sensibilizados de otro huésped que ha estado en contacto con el antígeno o cuando la recibe por vía transplacentaria. Esta tiene la característica de ser corta en el tiempo.

Otro concepto importante es el de *adyuvante*, que es la sustancia o preparado incorporado a una vacuna, capaz de incrementar la potencia, acelerar y prolongar la respuesta inmune específica contra los antígenos inoculados. Un ejemplo de adyuvante es el hidróxido de aluminio; estos mejoran la inmunogenicidad y por lo tanto, la efectividad del antígeno vacunal.

Clasificaciones

Las vacunas suelen clasificarse, desde el punto de vista microbiológico, en víricas y bacterianas; según su composición, en vivas atenuadas o muertas inactivas; por los objetivos epidemiológicos, en sistemáticas o no; por la vía de administración utilizada, en parenterales, orales o nasales y según método de obtención, por ejemplo, síntesis química, recombinación genética, etc. (tabla 27.1).

Vivas atenuadas: consisten en preparaciones de microorganismos que, por diversos procedimientos, han perdido su virulencia, pero a pesar de ello, no se deteriora su capacidad de generar una respuesta inmunitaria, celular y humoral similar, aunque algo inferior a la provocada por la infección natural. En este grupo se incluyen BCG, antipolio oral, triple viral (PRS), entre otras y algunas de sus características son las siguientes:

- Tienen la posibilidad de replicarse “in vivo” en el huésped, de forma similar al microorganismo nativo, lo que origina una infección inaparente o con síntomas mínimos.
- Inducen respuesta de anticuerpos (humoral) y de células T citotóxicas.

- Aportan una inmunidad de larga duración e intensa, similar a la enfermedad natural.
- Requieren menor cantidad de antígeno para inducir importantes respuestas humorales y/o celulares al ser capaces de replicarse.
- Generalmente es suficiente la administración de una dosis. La memoria inmunológica se mantiene mediante reinfecciones naturales posteriores de la enfermedad o por la aplicación de dosis de recuerdo.
- Tienden a ser menos estables.
- No requieren adyuvantes.
- Posibilidad de difusión de la infección entre los individuos no vacunados. Puede suponer un riesgo en convivientes inmunodeprimidos.

Muertas o inactivadas: para su obtención se inactivan bacterias (antipertusis celular), virus enteros (antipolio parenteral, antirrábica), por medios físicos (calor), químicos (formol); o provienen de antígenos secretados por los microorganismos (toxoides tetánico y diftérico). También es posible obtenerlas de fracciones virales o bacterianas, con capacidad de inducir una respuesta inmune, por ejemplo: antígeno de superficie

Tabla 27.1. Ventajas y desventajas de las 3 variantes de vacunas existentes.

Tipo de vacunas	Características	Ventajas	Desventajas
Vacunas inactivadas (muerta)	Incapacidad de replicarse en el huésped.	No se multiplica, ni provoca patología. Menos capacidad de producir reacción no transmisible, 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. Protección más prolongada.	Escasamente susceptible de recuperar su virulencia. Puede ser más reatógene, la infección puede ser transmisible desde la persona vacunada. 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 (ej.: antígenos capsulares hidrocarbonados) y riesgos tóxicos (autoinmunidad, oncogénesis).

del virus de la hepatitis B, polisacáridos capsulares (meningococo A-C o B-C, neumococo, antitífoidica), subunidades virales (antigripal), fracciones antigénicas de bacterias (antipertussis acélular).

Sus características son:

- Se pueden elaborar a partir de gérmenes completamente virulentos.
- Son incapaces de replicarse, por lo que no producen la enfermedad en el sujeto vacunado y no es posible la difusión a individuos no vacunados.
- La respuesta inducida es humoral (anticuerpos), cuando se administran con adyuvantes o sistemas de liberación, son capaces de activar linfocitos T citotóxicos.
- Generan una respuesta inmunitaria menos intensa y duradera.
- Requieren de dosis múltiples para la primo vacunación y para el mantenimiento de la memoria inmunológica.
- Son más estables.
- Requieren adyuvantes muy a menudo.
- Suelen ser muy seguras y menos reactógenas.

Resulta de interés referir la clasificación sanitaria; dicha categorización, según los objetivos epidemiológicos perseguidos con la aplicación de la vacuna las agrupa en:

- **Sistemáticas:** son las que presentan un interés individual y comunitario, al aplicarse a toda la población, como parte de los programas de inmunización; esto garantiza una gran cobertura vacunal y niveles de inmunidad colectiva ante enfermedades como el tétanos, difteria, tos ferina, poliomielitis, hepatitis B, entre otras. Al romper la cadena de transmisión, protege a toda la comunidad del riesgo de epidemias, salvaguarda, no solo a los vacunados, sino también a aquellos que no lo están y es capaz de alcanzar la eliminación de la enfermedad.
- **No sistemáticas:** son aquellas que no forman parte de programas de salud pública. Su administración reviste importancia individual, a partir de las indicaciones de un facultativo, ante características individuales o ambientales de pacientes o frente a la aparición de brotes epidémicos de cólera, influenza, infección por rotavirus, leptospirosis, rabia, entre otras. Dentro de este grupo existen 3 grandes categorías: 1. Existencia de factores de riesgo individuales o ambientales (edad, profesión, enfermedades crónicas, catástrofes, exposición a

algunas enfermedades u otras); 2. Circunstancias epidemiológicas determinadas, como brotes epidémicos o contactos íntimos y 3. Viajes internacionales a países con alta incidencia de enfermedades no incluidas en vacunaciones sistemáticas.

Los calendarios vacunales pueden variar de un país a otro porque están adaptados a las necesidades y características epidemiológicas, demográficas y socioeconómicas de su población. Deben, además, ser dinámicos y variar en dependencia de la aparición de nuevas vacunas o patologías y de la renovación o desaparición de otras.

Las características de los diferentes tipos de vacunas incluidas en nuestro programa nacional de inmunización (PNI) y el propio programa, pueden ser consultados en las tablas 27.1 y 27.2.

Tabla 27.2. Esquema oficial de vacunación infantil en Cuba.

Vacuna	Dosis	Edad o grado
BCG	Dosis única	Al nacer
HB	1ra.	12-24 h
DPT+HB(*)+ Hib		
(Pentavalente)	1ra.	2 meses
	2da.	4 meses
	3ra.	6 meses
DPT	Reactivación	18 meses
Hib	Reactivación	18 meses
AM-BC	1ra. dosis	3 meses
	2da. dosis	5 meses
PRS	1ra. dosis	1 año
	Revacunación	1er. grado escolar (6 años)
DT	Reactivación	1er. grado escolar (6 años)
AT(Vi)	1ra. dosis	5to. grado escolar (9-10 años)
	Revacunación	8vo. grado escolar (12-13 años)
	Revacunación	11no. grado escolar (15-16 años)
T T	Reactivación	9no. grado escolar (13-14 años)
TT	Reactivación	15-59 años (cada 10 años)
T T	Reactivación	60 y más años (cada 5 años)

Antipolio: por campañas.

(*) Hijos de madres positivas al HbsAg, reciben una dosis de HB entre las 12 y 24 h de nacidos, al 1er. mes, al 2do. mes y al año. El resto de las vacunas que constituyen la pentavalente (DPT y Hib) las reciben de forma independiente a los 2, 4 y 6 meses y una reactivación a los 18 meses.

Elementos básicos de la respuesta inmune

Un organismo dispone habitualmente de una serie de elementos celulares (células presentadoras de

antígenos, linfocitos T y B) que constituyen el sistema inmune, capaces de resistir agresiones a órganos y tejidos. Se activa frente a noxas, como una infección, luego que las barreras naturales (superficies epiteliales, células fagocíticas y citocinas) han sucumbido, sin poder evitar la progresión del proceso infeccioso. Estas barreras naturales conforman los mecanismos defensivos de la conocida inmunidad natural o innata, que se activan tempranamente.

La inmunidad adaptativa o adquirida es aquella que se estimula más tardíamente, que es específica contra los distintos microorganismos y que con cada exposición sucesiva, generan una respuesta defensiva mayor. Existen 2 tipos de respuesta inmune adaptativa (humoral y celular).

La activación de una de estas respuestas depende de la naturaleza del antígeno, de su concentración y de la vía a través de la cual se administra. Habitualmente, un grupo de células conocidas como presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos) se encargan de modificar y presentar los antígenos a los linfocitos del tipo CD4, estos pueden secretar varias citocinas (IL-3, IL-2, IL-12, factor de necrosis tumoral, entre otras), las que conjuntamente con la generación de células citotóxicas (linfocitos CD8), producen la lisis y muerte de los microorganismos. Esta respuesta es del tipo celular, conocida también como respuesta Th-1 y se activa ante la infección por microorganismos intracelulares, como protozoos, virus, bacterias.

Si la activación de los CD4 genera la secreción de IL 4, IL-5; IL-6, IL-10 y 13, se favorece la producción de anticuerpos, a partir de los linfocitos B, que median la destrucción de organismos extracelulares. Esta ocurre generalmente en respuesta a alérgenos ambientales, helmintos e infecciones por artrópodos. También los anticuerpos neutralizantes previenen, además, las infecciones por algunos virus y otros microorganismos, al neutralizarlos antes de que alcancen el receptor celular y puedan entrar en la célula.

La respuesta del sistema inmune, por medio de la persistencia de plasmocitos a nivel de ganglios linfáticos o del bazo, que luego emigran hacia médula ósea, permite la existencia de una capacidad para recordar, en exposiciones posteriores, al antígeno desencadenante de la respuesta primaria. La respuesta secundaria se caracterizará entonces por ser de inicio más rápido, de mayor duración y potencia que la primaria.

Existe una variedad de factores que pueden incidir en la magnitud y grado de protección que aporte una vacuna. Entre ellos están la edad del paciente, la pre-

sencia de enfermedades inmunosupresoras, la concentración del antígeno en la vacuna y la vía de administración, entre otros.

Lugar y vías de administración

Los preparados vacunales pueden administrarse en diferentes lugares, según su composición y vía recomendada. Son vías utilizadas para otros fármacos, pero con especificaciones particulares, que deben conocerse, para evitar que se produzcan errores en la técnica de administración, que provocarían eventos adversos. Debe tenerse en cuenta que por utilizar una vía no recomendada, al introducir menor masa antigénica, supone una reducción en la eficacia de la vacuna; por otra parte, al aplicar masa antigénica mayor, resulta una reactogenicidad superior.

Vía intradérmica. Habitualmente se aplica en la superficie palmar del antebrazo o en la parte superior del brazo. Se utiliza para la administración de la BCG y la rabia.

Para asegurar que el producto inyectado se deposite en la dermis y no en el tejido celular subcutáneo, se debe utilizar una aguja de un calibre entre 25 a 27 G y una longitud entre 16-18 mm. La inyección se realizará lentamente y, si es correcta, aparecerá una pequeña pápula en el punto de inyección que desaparece espontáneamente en 10-30 min (Fig. 27.1).

Vía subcutánea o hipodérmica. Favorece los objetivos de la vacunación por la abundancia en células presentadoras de antígenos. Una de las vacunas que se administra por esta vía es la PRS. Puede aplicarse en la cara anterolateral del muslo, en lactantes menores de 6 meses y en la parte superior del brazo, región del deltoides, a partir de esa edad.

Una correcta administración supone la inserción de la aguja en el pliegue producido al pellizcar con los dedos la piel y el tejido celular subcutáneo. Se recomienda una aguja de calibre entre 25 a 27 G y de longitud entre 16-18 mm (Fig. 27.2).

Vía intramuscular. La vacuna se deposita en un tejido altamente vascularizado, pero pobre en células presentadoras de antígenos. Es la vía de elección para las vacunas fraccionadas o que contienen aluminio como adyuvante, que actúa como depósito y lo va liberando durante un periodo de tiempo prolongado. Ejemplos de vacunas administradas por esta vía son la antihepatitis B, anti-*Haemophilus influenzae*, toxoide tetánico, duplex (DT y dT), la triple bacteriana DPT, neumocócica conjugada, entre otras. Los sitios seleccionados variarán, según la edad de los pacientes, acorde a su desarrollo muscular:

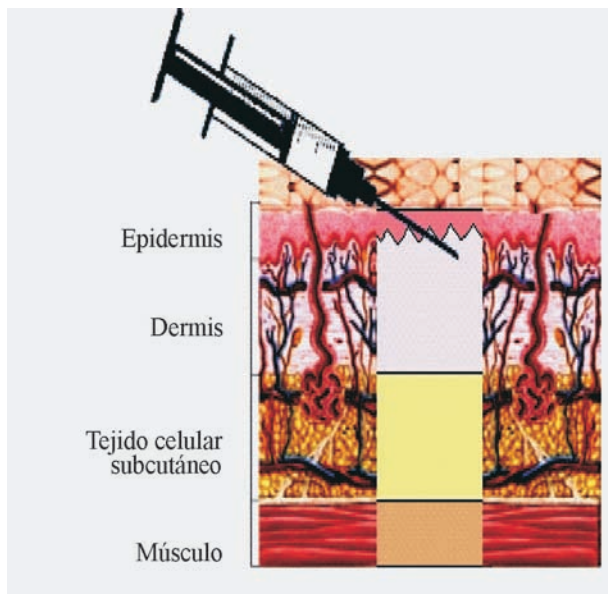


Fig. 27.1. Vía de administración intradérmica.

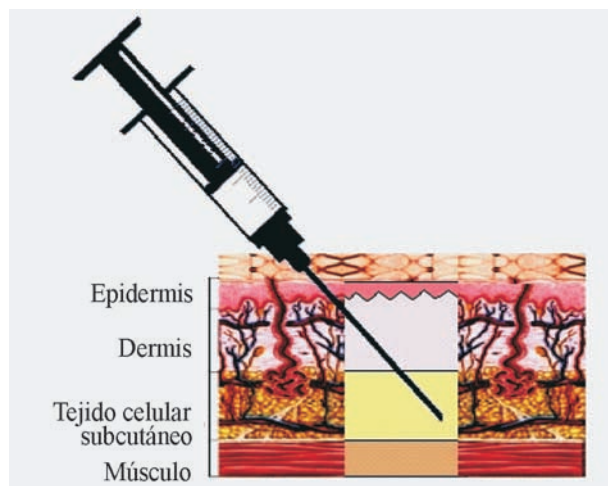


Fig. 27.2. Vía de administración subcutánea o hipodérmica.

- Recién nacidos y lactantes menores de 6 meses: el lugar indicado para la inyección intramuscular de preparados vacunales, es la zona superior y anterolateral del muslo, correspondiente a la masa muscular del vasto externo. Para localizar el punto de inyección se divide, en tres partes iguales, el espacio entre el trocánter mayor del fémur y la rodilla y se traza una línea media horizontal que divida el muslo. En el tercio medio de la parte externa del muslo, justo encima de la línea horizontal, se encuentra el punto de inyección (Fig. 27.3). El decúbito supino es la mejor posición para colocar al

niño, al estar más relajado el músculo. Esta localización también se usa para los niños mayores, que tengan pobre desarrollo del deltoides, por lo que se requiere un análisis individualizado.

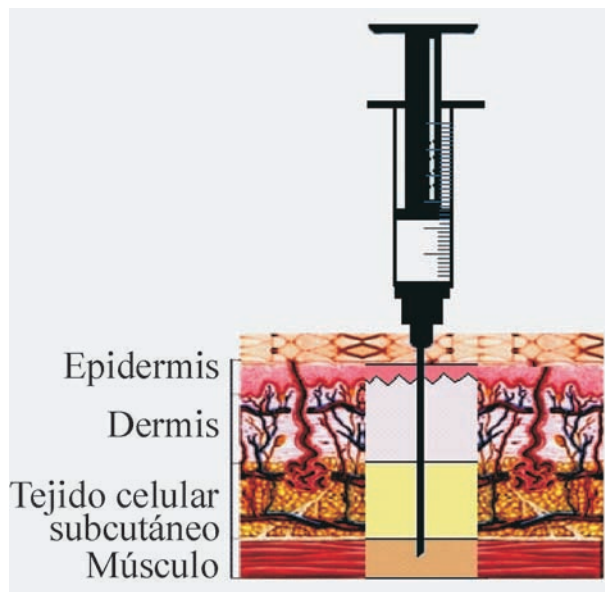


Fig. 27.3 Vía de administración intramuscular.

En los mayores de 6 meses, adolescentes y adultos jóvenes, la región anatómica más aconsejable es el deltoides. El punto de inyección se encuentra delimitado por un triángulo de base en el borde inferior del acromion y del vértice inferior, debajo del lugar de inserción del músculo deltoides (Fig. 27.4).

- No debe utilizarse, especialmente en los lactantes, la inyección intramuscular en la región glútea (cuadrante superior externo de los glúteos), para evitar posibles lesiones en el nervio ciático y otras complicaciones locales e impedir, que por la gran cantidad de tejido graso profundo que contiene, la vacuna quede inadecuadamente depositada en músculo y la absorción del antígeno sea incorrecta.

Es importante la selección de la aguja, en función del tamaño y el peso del niño. La aguja recomendada para esta vía debe tener suficiente longitud para garantizar su llegada al músculo (Fig. 27.5). En los niños menores de dos meses la aguja recomendada es la de 16 mm de longitud (25 G). A partir de los cuatro meses de edad, la aguja recomendada es la de 25 mm de longitud (23 G).

La intensidad de las reacciones locales, tras la vacunación por vía parenteral, están más relacionadas

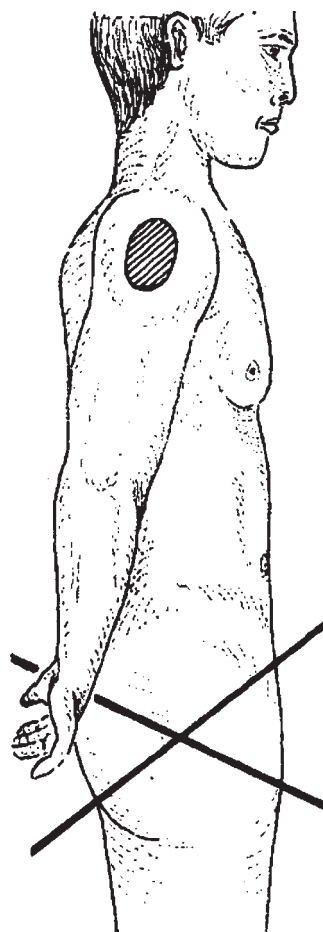


Fig. 27.4. Vía intramuscular. Lugar de aplicación en deltoides.

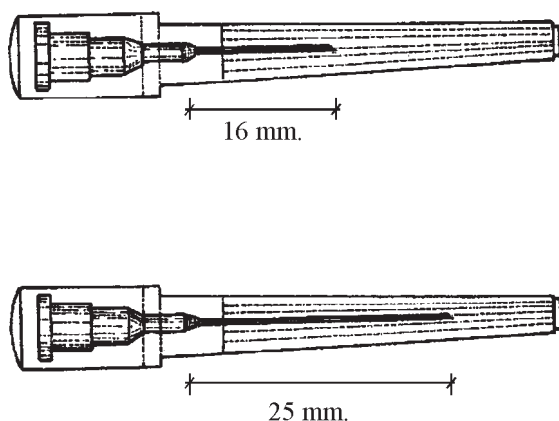


Fig. 27.5. Elección del tamaño adecuado de la aguja, según la edad del paciente a inmunizar.

con la longitud de la aguja utilizada, que con su calibre. Es la longitud y no el calibre lo que aumenta la reactogenicidad de una vacuna. Se produce menor reactogenicidad a mayor longitud. Ahora bien, hay que definir la longitud adecuada, porque la utilización de

agujas muy largas puede confrontar riesgo para el niño, de punción del periostio. En caso de personas con trastornos de la coagulación, podrá utilizarse la vía subcutánea.

Vía oral. Se emplea para la administración de algunas vacunas, como la antipolio y la anticolérica. Se debe administrar directamente en la boca, si se emplean viales monodosis; en el caso de ser multidosis, se administrará con el gotero especial que suministra el fabricante con la vacuna. Ha de valorarse, si el paciente presenta regurgitación o vómito en los primeros 5-10 min, tras la administración de la vacuna, la readministración de una nueva dosis. Si la segunda dosis no es retenida y vuelve a vomitar o regurgitar, hay que valorar posponer la administración para otra visita, sin considerar dicha dosis en el número total necesario para la correcta inmunización.

Vacunas inhaladas intranasales. Es una vía atractiva, no traumática, su mucosa es muy vascularizada y tiene una amplia superficie de absorción, aunque requiere adyuvante y una formulación correcta para optimizar la respuesta inmune, puede producir eventos adversos locales como estornudos, rinorrea, obstrucción nasal (vacuna de la gripe adaptada al frío).

Reacciones adversas tras la vacunación

Las vacunas preventivas se administran a personas sanas. En la actualidad, se persigue la obtención de productos eficaces y de mayor seguridad; sin embargo, no están exentas de causar reacciones adversas en el ser humano, su gravedad puede variar desde reacciones leves hasta graves y mortales.

Según el centro de monitoreo internacional de reacciones adversas, en Uppsala, Suecia, las vacunas se encuentran entre las primeras 5 causas productoras de reacciones adversas a medicamentos (RAM), con la mayor incidencia para la DPT.

Todo sistema sanitario debe contar con un sistema de vigilancia de RAM, que incluya a las vacunas y que se integre a los programas de inmunización y los retroalimente.

El programa nacional de inmunización (PNI) de Cuba, que se muestra en la tabla 27.2, ha tenido una importante repercusión al reducir un elevado número de enfermedades infecciosas. La instauración de un sistema de vigilancia común para todas las vacunas se produjo en 1998. En el año siguiente, se crea la Unidad

Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv), que conjuntamente con el Instituto Finlay y el Instituto Pedro Kourí (IPK), implementan el programa del sistema de vigilancia de eventos adversos a las vacunas. El establecimiento del sistema, ha contribuido a obtener una valiosa información, en el campo de la seguridad, de productos vacunales cubanos después de su registro. En Cuba, los registros de farmacovigilancia de la UCNFv, reflejan que las vacunas generadoras del mayor número de eventos adversos son la DPT, la antimeningocócica y el toxoide tetánico.

Existe distinción entre el término *reacción adversa a medicamentos* (RAM): “evento nocivo que aparece a las dosis habituales de un medicamento empleado para el diagnóstico, tratamiento o profilaxis de un proceso”, y lo que se define como *evento adverso temporalmente asociado a las vacunas ETAV*: “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; según su extensión, en locales y sistémicos; según la severidad, atendiendo a la causalidad y si son prevenibles o no.

La clasificación de los ETAV, por vacunas más empleadas, se muestra a continuación, en la tabla 27.3.

El personal de enfermería debe tener conocimiento sobre su frecuencia, naturaleza e informar a los posi-

bles usuarios, además claro está, de enunciarles las ventajas y seguridad de los preparados vacunales. Ante un evento adverso siguiente a la inmunización, debe actuar según la severidad de este y atenderlo y/o avisar al médico responsable. Además, deberá hacer constar y anotar el posible evento para ser valorado en las posteriores dosis y notificarlo a los sistemas de vigilancia correspondientes.

Un gran número de vacunas se administran por vía parenteral, por lo que requieren un mayor cuidado con relación a la conservación, transporte, manipulación y el empleo de una técnica correcta; con estas precauciones, el riesgo teórico de producirse ETAV es menor. Teniendo en cuenta el rol que desempeña el personal de enfermería en la prevención de los eventos conocidos como errores de programa, se tratará en un apartado este tipo de evento.

Las vacunas son preparados biológicos complejos que, frente a determinados individuos y en circunstancias señaladas, pueden provocar la aparición de efectos inesperados, de variable intensidad. Esto requiere una preparación y la toma de medidas cautelares, previas a su administración, para poder accionar de forma urgente, en caso de ser necesario.

Reacciones a la vacuna. Este evento es causado por las características propias de la vacuna y la respuesta del individuo a ella; de no exponerse a la inmunización, no aparecerían. En su mayoría se caracterizan por ser comunes, leves, autolimitadas, sin consecuencias a largo plazo, se presentan en los 2 primeros días y son de corta duración. También se han reportado eventos no muy frecuentes, que pueden ser severos y requieren una atención de urgencia. Se han agrupado en inmediatas o a corto plazo, en dependencia del momento de aparición y en generales y locales, según la localización de los síntomas.

Reacciones inmediatas: la única situación de emergencia que puede presentarse durante la administración de una vacuna, es una reacción anafiláctica producida por alguno de sus componentes (ver acápite de contraindicaciones). Esta es una reacción de hipersensibilidad, su explosividad, rapidez de instauración y progresión, condicionan su gravedad. Se puede manifestar clínicamente con prurito, urticaria, sensación de calor, angioedema facial o de los miembros, congestión respiratoria acompañada de ansiedad, náuseas, vómitos, dolor abdominal y en los casos de mayor gravedad, edema de vías aéreas superiores y/o bronquiales, con sibilancias. En ocasiones, causa edema de glotis y broncoespasmo que lleva a la muerte. También pue-

Tabla 27.3. Clasificación y descripción de los eventos adversos siguientes a la inmunización (ETAV).

Reacción a la vacuna	Evento causado o precipitado por la vacuna o por sus propiedades, componentes, etc.
Error de programa	Evento causado por errores en la conservación, almacenamiento, preparación, manejo y administración de la vacuna.
Coincidental	Evento que se produce tras la vacunación casual, pero no causal, porque puede ocurrir en personas no vacunadas.
Reacción a la inyección	Evento relacionado a la ansiedad o el dolor de la inyección.
Desconocido	Evento de causa no determinada.

de ser fatal si se produce hipotensión, taquicardia, palidez y alteración de conciencia. El tratamiento debe administrarse inmediatamente, por cualquier personal capacitado. Deben existir protocolos de actuación escritos, visibles y conocidos por todos los profesionales.

Las reacciones alérgicas leves se presentan más tardíamente y de manera menos brusca, en forma de urticaria, prurito y edemas, que resuelven con administración de antihistamínicos y corticoides, por vía oral.

Algunas de las medidas son:

- Colocar al paciente en decúbito supino, de ser posible en la posición de Trendelenburg.
- Mantener vías aéreas libres, vigilar la posibilidad de vómitos, administrar oxígeno en mascarilla, no manipular las vías aéreas superiores si no es experto.
- Administración, por vía subcutánea, de adrenalina a 1/1000, en dosis de 0,01 cc/kg, sin superar 0,3 cc en niños y 0,5 cc en adultos, puede repetirse cada 10 a 15 min.
- Administración, según prescripción de facultativo, de corticoides sistémicos, antihistamínicos y, si la situación de broncoespasmo lo requiere, broncodilatadores inhalados, como el salbutamol.
- Preparación de la vía intravenosa por si es requerida la administración de volumen en caso de shock.
- Preparación para reanimación cardiopulmonar (RCP), si sobreviene parada.

Reacción a la inyección: cuando la vacuna se administra por vía parenteral, hay individuos con labilidad neurovegetativa que sufren una lipotimia, con palidez, frialdad, sudoración, pérdida del conocimiento, que se recupera en breves minutos y de manera espontánea. Este es un ejemplo de reacción inmediata, que se produce al generarse una reacción vago-vagal a la administración de la inyección, pero la causa no está relacionada con el contenido de las vacunas. Es frecuente, sobretudo en niños menores de 5 años.

Otros ejemplos de reacciones provocadas por la inyección son la ansiedad, la hiperventilación, los vómitos. Para minimizar este tipo de evento se recomienda disminuir 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.

Reacciones a corto plazo: pueden aparecer eventos generales de mayor gravedad, como la sepsis (infección grave, sistémica y generalizada) o shock tóxico

(fiebre, vómitos, diarreas líquidas dentro de las primeras horas de la vacunación), no de forma tan inmediata como la anafilaxia, pero sí en un periodo de tiempo corto. Pueden ocasionarse reacciones locales de igual forma, como abscesos, celulitis, que se diferencian de las reacciones provocadas por la vacuna, puesto que las de origen infeccioso aparecen más tarde y provocan reacción linfática regional. Generalmente se relaciona con la contaminación e incorrecta preparación de los viales.

Reacciones generales provocadas por las vacunas: la fiebre es el prototipo de este evento, que puede tener intensidad y duración variable. Aparece poco después de la vacunación y rara vez persiste 48 h después, a menos que exista enfermedad subyacente. En algunos pacientes pediátricos, la fiebre desencadena convulsiones febriles, estas se tratarán de manera habitual. Otras, como erupciones cutáneas inespecíficas, astenia, anorexia, somnolencia, irritabilidad, no son intensas, su resolución es espontánea en poco tiempo y no requieren medidas extraordinarias.

Eventos más raros y específicos de determinadas vacunas, como exantema ante la exposición a la triple viral, adenitis y artralgias (rubéola); cuadro clínico atenuado de la enfermedad y crisis hipotónicas (aparición brusca de palidez, pérdida o disminución del tono muscular en las primeras 24 h, tras la inmunización), producido por vacunas como la polio oral y BCG, es generalmente transitorio y remite de manera espontánea. El llanto persistente, inconsolable y continuo, es también reportado y puede durar hasta 3 h, acompañado de grito o agudización del llanto, se ha relacionado con la DPT.

Reacciones vacunales locales: se describen signos, como el dolor, el rubor, edema e induración en el sitio de inyección. Estos varían en su intensidad, en correspondencia con el tipo de antígeno y/o adyuvante. Es frecuente la objetivación local de un nódulo o quiste antigénico, de tamaño apreciable, fácilmente palpable o incluso visible, que dura varias semanas, carece de significado patológico y se suele relacionar con la administración subcutánea de antígenos que deben ser administrados por vía intramuscular.

Las reacciones locales tienen una prevalencia de un 10 %, a excepción de la DPT o el toxoide tetánico, cuyas reacciones locales pueden afectar a un 50 % de los vacunados. La BCG tiene un comportamiento particular, produce una reacción local específica, con una frecuencia del 90-95 %, 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.

Raras, aunque graves, son las reacciones tipo III (fenómeno de Arthus) en las que se origina una necrosis local por inmunocomplejos, en sujetos con una elevada tasa de anticuerpos frente a antígenos muy inmunógenos (toxoides tetánico y diftérico), a los que se administran más dosis de las indicadas o con intervalos menores.

En la tabla 27.1, donde se reflejan las características de cada tipo de vacuna, se recogen además los principales eventos adversos relacionados a la inmunización para cada una de ellas.

Errores de programa. Son la causa más común de ETAV y se producen debido a errores y accidentes en la conservación, almacenamiento, preparación, manejo y administración de las vacunas, algunas de los cuales se muestran en la tabla 27.4. Al ser prevenibles, es necesario detectarlos para poder actuar a tiempo.

Tabla 27.4. Errores de programa que determinan eventos adversos.

Errores de programa	Evento adverso
Inyección no estéril: - Re-uso de una aguja o jeringuilla. - Inapropiada esterilización de aguja o jeringuilla. - Vacuna o diluyente contaminado. - Re-uso, en siguiente sesión, de vacuna reconstituida.	Infección. Ej.: supuración local en sitio de inyección, absceso, celulitis, transmisión de virus, etcétera.
Incorrecta preparación de la vacuna: - Vacuna reconstituida con diluyente incorrecto. - Vacuna o diluyente sustituido por fármaco.	Reacción local o absceso, por agitación inadecuada. Efecto del fármaco (ej.: relajante muscular).
Inmunización realizada en lugar errado: - Administración subcutánea, en lugar de intradérmica, de la BCG. - Administración superficial de toxoides (DPT, DT, TT).	Abscesos o reacción local en sitio de inyección.
Incorrecta transportación y almacenamiento.	Reacciones locales, incrementadas por vacuna congelada.
Contraindicación ignorada.	Reacción adversa severa evitable.

La infección es uno de los errores de programa más frecuentes, resultado de una inyección no estéril. Su aparición se debe a la contaminación de una o varias inyecciones, o a su inadecuada preparación. Se manifiesta como una supuración local, formación de absceso en el sitio de inyección o puede tener una forma de presentación sistémica, shock tóxico e incluso, transmisión de virus, como los causantes del SIDA, la hepatitis B, entre otras.

Consideraciones prácticas en la aplicación de las vacunas

Durante la administración de los preparados vacunales surgen muchas interrogantes y falsas ideas con relación a temas, como el tiempo entre una inmunización y otra, intervalos entre dosis de una misma vacuna, posibles interacciones con otros productos, las reacciones adversas, las contraindicaciones verdaderas y precauciones a tener en cuenta en el momento de la administración y la inmunización en poblaciones especiales. De ahí la importancia de mantener una actualización periódica sobre inmunizaciones (protocolos específicos de vacunación y tratamiento de reacciones adversas).

Con relación a la revisión de la historia vacunal previa, es necesario mantener los intervalos recomendados entre las propias vacunas y entre ellas, globulinas y medicamentos. Tener presente que la población adulta, frecuentemente desconoce su situación vacunal. También, es importante valorar los casos de pacientes procedentes de otras áreas del país, donde se hace imprescindible verificar las dosis vacunales administradas y tratar de adaptarlas al estado del calendario del área en cuestión. Igual análisis requieren aquellos que procedan de otros países.

Tiempos e intervalos en la vacunación. La posibilidad o no, de administrar simultáneamente diferentes vacunas y el espacio de tiempo que debe mediar entre dosis subsecuentes de una misma, son dos de las situaciones cotidianas de la práctica sanitaria, relacionadas con el uso adecuado de las vacunas.

Es factible administrar varias inmunizaciones, de forma simultánea y en la misma visita, siempre que sea posible, pues esto permite una mayor cobertura vacunal de los pacientes pediátricos asignados a un programa de inmunización determinado, no provoca un descenso en el título de anticuerpos, ni presentación más frecuente de reacciones adversas.

Algo que sí constituye una prohibición absoluta es mezclar vacunas individuales en la misma jeringuilla, a menos que esté licenciada su mezcla por las autoridades competentes.

El intervalo entre dosis de diferentes vacunas se evidencia en la tabla 27.5. Cuando se trata de 2 o más antígenos inactivados, es permisible la administración al unísono o con cualquier intervalo entre dosis. Igual consideración si se trata de una vacuna viva atenuada con una inactivada. Para el caso particular de 2 o más antígenos vacunales vivos atenuados, pueden ser administrados de manera simultánea, si no se produjera tal forma de aplicación, deben separarse entre ellas al menos 4 semanas, con el propósito de reducir o eliminar la interferencia de la vacuna dada primero, sobre la que se administra a continuación.

Algunas vacunas precisan la administración de varias dosis para obtener una respuesta inmunológica adecuada. La interrupción del programa estándar de vacunación no implica reiniciar la pauta completa de la vacuna, ni administrar dosis adicionales, simplemente se ha de completar la serie establecida, continuando con las dosis pendientes. Los intervalos de tiempo superiores a lo fijado en el calendario vacunal, no reducen las concentraciones finales de anticuerpos, no conlleva a la disminución de la efectividad de la vacuna. Sin embargo, si estos se acortan, conduce a una

disminución de la respuesta y de la protección aportada por la inmunización y aumenta los riesgos de efectos adversos.

La administración de las inmunizaciones en las edades recomendadas y en los intervalos entre dosis de un mismo antígeno, establecidos en los programas de inmunización, genera mayor eficacia y protección.

Se recomienda no administrar las vacunas a intervalos menores que los recomendados, ni en fecha más temprana que la edad mínima aconsejada, pero en determinadas ocasiones, el infante o niño está atrasado en el programa de inmunización y debe ser puesto rápidamente al día. Es preferible, entonces, la aceleración del programa, empleando los criterios de edad mínima o intervalos mínimos (tabla 27.5), a la no obtención de la protección que se logra con la administración de los preparados vacunales. Ello no justifica el uso de programas acelerados de manera rutinaria.

Interacciones con productos que contienen anticuerpos. Si existieran anticuerpos circulantes a antígenos vacunales, la inmunogenicidad de las vacunas puede verse reducida o no producirse respuesta inmune; lo que está en dependencia de la cantidad de anticuerpos y el tipo de vacuna administrada.

La administración de productos hemáticos, como sangre completa, plasma, glóbulos rojos y otros productos de la sangre que contienen anticuerpos (globulina

Tabla 27.5. Edades recomendadas y mínimas, e intervalo mínimo entre dosis de las vacunas.

Tipo de vacuna		Edad recomendada	Edad mínima	Intervalo mínimo de próxima dosis
HBV	1ra. dosis	Nacimiento-2 meses	Nacimiento	4 semanas
	2da. dosis	1-4 meses	1 mes	8 semanas
	3ra. dosis	6 meses	6 meses*	-
DPT	1ra. dosis	2 meses	6 semanas	4 semanas
	2da. dosis	4 meses	10 semanas	4 semanas
	3ra. dosis	6 meses	14 semanas	6 meses
	Reactivación	15 meses	12 meses	-
DT	-	4-6 años	4 años	-
Hib	1ra. dosis	2 meses	6 semanas	4 semanas
	2da. dosis	4 meses	10 semanas	4 semanas
	3ra. dosis	6 meses	14 semanas	6 meses**
	Reactivación	12- 15 meses	12 meses	-
PRS	-	15-18 meses	12 meses	-

* La 3^{ra} dosis de la vacuna contra la hepatitis B, se debe administrar a un intervalo $\geq$ de 8 semanas, en relación con la 2^{da} dosis y $\geq$ 16 semanas de la 1^{ra}, 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, en relación con la 3^{ra} dosis; sin embargo, si se administrara después de 4 meses, no sería necesaria su aplicación.

hiperinmune, inmunoglobulina, etc.), pueden obstaculizar en la respuesta inmune generada por las vacunas vivas (PRS, varicela), que son capaces de replicarse y que necesitan esta réplica para originar la respuesta inmune. Se recomienda separarlas el tiempo conveniente para evitar lo anterior. Esto obedecerá al orden de administración, si el producto vacunal fuera el primero en ser inoculado, debe esperarse al menos 2 semanas para la administración de los productos que contengan anticuerpos. En caso de intervalos menores a las 2 semanas, se deberá realizar pruebas de inmunidad al receptor o renovar la dosis. Si el orden de aplicación fuera a la inversa; entonces deberá esperarse a la degradación de los anticuerpos pasivos. El tiempo necesario estará en correspondencia con la concentración de anticuerpos contenidos en el producto y de la dosis administrada, lo que resulta muy variable, 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 (tablas 27.6 y 27.7).

Estos productos hemáticos no requieren ninguna cautela adicional si se trata de vacunas inactivadas y los toxoides, puesto que es posible su administración simultánea, antes o después de un receptor de anticuerpos, por no afectar el desarrollo de la respuesta inmune.

Contraindicaciones y precauciones. Una *contraindicación* es aquella situación presente en el usuario de una vacuna, que incrementa grandemente la probabilidad de una reacción adversa severa, se trata de una condición propia del receptor y no de la vacuna per se. Una vacuna está contraindicada cuando el riesgo

Tabla 27.6. Intervalo para la administración de inmunoglobulinas y vacunas.

Administración simultánea		Intervalo mínimo recomendado	
Ig + vacuna inactivada		Ninguno (administrar en diferentes lugares).	
Ig + vacuna atenuada		No deben darse simultáneamente ¹ (pero si es preciso, administrar en diferentes lugares y comprobar la seroconversión a los 3 meses).	
Administración no simultánea		Intervalo mínimo recomendado	
1 ^a		2 ^a	
Ig		Vacuna inactivada	Ninguno
Vacuna inactivada		Ig	Ninguno
Ig		Vacuna atenuada	Rubéola y parotiditis (3 meses) Varicela (5 meses) Sarampión ² (tabla 8)
Vacuna atenuada		Ig	Rubéola, parotiditis, sarampión (2 semanas) Varicela (3 semanas)

Ig: Inmunoglobulina.

¹ Las vacunas antipolio oral, antfiebre amarilla y antitifoidea cepa T y 21^a, son una excepción y pueden darse antes, después o coincidiendo con productos que contienen inmunoglobulinas.

² Debe adecuarse el intervalo de tiempo, en función de la dosis de la Ig administrada y la vacuna a aplicar. La American Academy of Pediatrics ha presentado los intervalos a respetar entre la administración de Ig y la vacuna triple vírica o la del sarampión y la varicela, para que estas sean eficaces.

Fuente: MMWR 1994; 43(RR-1). Modificada.

Tabla 27.7. Intervalo para la administración de inmunoglobulinas y vacunas triple viral antisarampionosa y contra la varicela.

Indicación	Vía	Dosis (mg/kg)	Intervalo (meses)	
			Sarampión	Varicela
Profilaxis hepatitis A	IM	3,3 - 10	3	5
Profilaxis hepatitis B	IM	10	3	5
Profilaxis tétanos	IM	10	3	5
Profilaxis rabia	IM	22	4	5
Profilaxis sarampión Inmunocompetentes Inmunodeprimidos	IM	40	5	5
		80	6	5
Profilaxis varicela	IM, IV	2 -40	100	5
		6	5	5
Concentrado de hematíes	IV	60	6	5
Sangre completa	IV	8 -100	6	5
Plasma o plaquetas	IV	160	7	5
Tratamiento PTI	IV	400	8	8

de reacciones adversas serias o complicaciones de la misma, es mayor que el beneficio que se espera de su aplicación, es decir, no padecer la enfermedad contra la que ella protege. Las contraindicaciones absolutas, permanentes o verdaderas, son muy escasas en la práctica de la vacunación, por lo que ha de valorarse bien lo que es considerado como contraindicación para la no aplicación de una vacuna. El desconocimiento o la mala interpretación que acerca de este tema posee gran parte de la población y muchos profesionales sanitarios, pueden retrasar o impedir la vacunación, con el riesgo consiguiente para ese individuo mal inmunizado y su comunidad.

Ante una enfermedad menor, no debemos obstaculizar la aplicación de una inmunización, pues ello impide o retrasa los esfuerzos de los PNI. Sólo hay dos contraindicaciones permanentes a la vacunación: la presencia de alergia severa a una dosis previa o a un componente de la vacuna y el antecedente de convulsiones dentro de los 7 días de la inmunización contra *B. pertussis*.

Existen contraindicaciones temporales para vacunas vivas y específicas, para cada tipo de vacuna, por ejemplo:

- Embarazo: contraindicadas las vacunas de microorganismos vivos atenuados.
- Enfermedad aguda grave, con o sin fiebre y afectación del estado general (para evitar que la reacción vacunal, si se produce, pueda agravar la enfermedad de base o para impedir que la clínica debida a la enfermedad de base, pueda considerarse como una reacción secundaria a la vacuna).
- Alteraciones inmunitarias: inmunodeficiencias, tratamiento inmunosupresor intenso y prolongado, radioterapia (contraindicadas las vacunas de microorganismos vivos atenuados).
- Administración de inmunoglobulinas, sangre u otro producto que contenga anticuerpos que interfieran en la respuesta vacunal.

La *precaución* es una condición muy similar a la contraindicación, es también aquel estado presente en el receptor que puede incrementar el riesgo o la severidad de un evento adverso, o puede afectar la inmunogenicidad de la vacuna. Sin embargo, la probabilidad de que ocurra lesión o daño es menor que para la contraindicación. En general, las vacunas son diferidas cuando se detecta alguna precaución. En algunos

contextos, el beneficio de la protección ofrecida por la vacuna frente a la enfermedad excede los riesgos de un evento adverso. Tal es el caso de la presencia de llanto persistente o fiebre elevada, tras la administración de una DPT; son elementos a manejar con precaución 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.

Precauciones consideradas permanentes para dosis subsiguientes de vacunas que contengan *pertussis*, sólo existen 4 (temperatura mayor de 40 °C, colapso, estado similar al shock, llanto inconsolable y persistente por 3 o más horas, dentro de las 48 h de administrada la vacuna, convulsión con o sin fiebre en los 3 días de la dosis). Como precaución transitoria para todas las vacunas encontramos la enfermedad aguda moderada o severa y la administración reciente de un producto de la sangre que contiene anticuerpos, para la vacuna PRS.

Al optar por administrar una vacuna, se debe realizar el ejercicio de valorar el riesgo de sufrir la enfermedad de la cual nos protege la vacuna, el beneficio aportado por esta y sus propios riesgos. Esto conlleva a una evaluación constante en el tiempo, pues no son invariables estos factores. La tabla 27.8 muestra algunas contraindicaciones, frente a la inmunización y las precauciones necesarias para su empleo.

En los acápites siguientes se hará referencia a algunas de las contraindicaciones y precauciones más importantes.

Alergia a los componentes de las vacunas. Existe una serie de componentes de las vacunas, entre ellos la proteína del huevo, agentes antimicrobianos, como la neomicina, adyuvantes u otros factores de conservación y estabilización, como el tiomersal, que pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser locales o sistémicas, leves o graves. Si esta es severa, constituye una contraindicación para la siguiente administración de la vacuna. Ejemplos de reacciones alérgicas severas pueden ser la urticaria generalizada, los edemas angioneuróticos, la dificultad para respirar, la hipotensión y el shock, que ocurren mediados por la IgE y en pocos minutos u horas, tras la vacunación.

La proteína del huevo presente en algunas (vacuna efectiva contra el sarampión, la parotiditis, la gripe y la fiebre amarilla), es uno de los alérgenos invocados en las inmunizaciones más frecuentemente. Los pacientes que posean historia de alergia o eventos anafilácticos ante la exposición al huevo, no deben ser expuestos a

aquellas vacunas que entre sus componente tengan al huevo.

Otras contienen trazas de neomicina o preservos como el tiomersal. Como se explicó antes, aquellos pacientes con alergia severa reportada a alguno de estos componentes, no deben ser sujetos a su aplicación. Lo que sucede es que en la mayoría de las ocasiones, el evento descrito es menor, como una dermatitis de contacto, manifestación de una respuesta tipo hipersensibilidad tardía, que no constituye una contraindicación para este tipo de vacunas que contengan neomicina.

Con relación al tiomersal, se ha recomendado su eliminación como preservos o su presencia, en pequeñas cantidades, en vacunas pediátricas. No existen evidencias del daño ocasionado por bajas trazas de tiomersal o el riesgo es más bien teórico. Ejemplos de vacunas que contienen al tiomersal como preservos son la DT o duplex, el toxoide tetánico y las vacunas contra la influenza.

Inmunización en situaciones especiales. El embarazo, la lactancia y la prematuridad, son condiciones en las que habitualmente surgen cuestionamientos sobre la posibilidad de administrar o no las inmunizaciones correspondientes.

En la gestación, por el riesgo de inducir infecciones u otros daños en el feto. Aunque no hay evidencias disponibles sobre la aplicación de vacunas vivas, se recomienda no administrar este tipo de productos vacunales en las embarazadas. Es requisito indispensable la valoración de la relación beneficio/riesgo, si la paciente está expuesta a la enfermedad. Esta precaución no es necesaria en el caso de las vacunas inactivadas o toxoides, ya que estas no se replican en el individuo y por tanto, no son capaces de causar infección fetal.

La paciente embarazada debe ser inmunizada, de forma rutinaria, cuando no ha sido vacunada contra el tétanos (toxoides tetánico) o si han pasado más de 10 años tras haberse aplicado por última vez esta vacuna, durante el 2do. o 3er. trimestre del embarazo. También es aconsejable aplicar la vacuna contra la gripe en el 1er. trimestre de la gestación.

La lactancia no constituye una contraindicación para la madre, ni para el niño, pues es posible la aplicación de cualquier tipo de vacunas (inactivadas, vivas). A pesar de que las vacunas vivas se pueden multiplicar en la madre, la mayoría no se excreta en la leche materna. El único virus vacunal aislado en leche materna es el de la rubéola y no produce enfermedad en el niño que sigue con lactancia materna.

Tabla 27.8. Reacciones adversas a las inmunizaciones, contraindicaciones y precauciones.

Vacunas	Reacciones adversas	Contraindicaciones y precauciones
BCG	Locales: dolor, eritema, pápula, ulceración **, linfadenitis supurativa, queloides. Generales: diseminación de la infección, osteítis por BCG.	C: embarazo, inmunodeficiencia conocida (tumores sólidos o hematológicos, síndromes de inmunodeficiencia congénita y tratamiento inmunosupresor por largo plazo, infección por VIH sintomático o no.
Hepatitis B	Locales: eritema, edema, dolor, rubor, calor, absceso, inflamación. Generales: fiebre, malestar general, diarrea, vómito, llanto persistente, cefalea, irritabilidad.	C: alergia severa a la levadura del pan. P: lactantes menores de 2000 g***.
DPT	Locales: celulitis, eritema, dolor, inflamación, edema, rubor, calor, tumor, nódulos subcutáneos, 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, hematuria.	C: encefalopatía frente a la DPT (coma, disminución del nivel de conciencia, convulsiones prolongadas dentro de los 7 primeros días de administración o a dosis previas), enfermedad neurológica progresiva (espasmos infantiles, epilepsia no controlada, encefalopatía progresiva). P: fiebre = 40,5 °C 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 tras dosis previa de DPT, llanto persistente de > 3h en las 48 h tras una dosis previa.
Hib	Locales: eritema, edema, celulitis, dolor, rubor, calor, absceso estéril. Generales: fiebre, eritema, astenia, llanto persistente, CAAB, vómitos, sequedad bucal y pérdida de conciencia.	C: edad < 6 meses.
VA-MENGOC-BC	Locales: induración, edema, eritema, rubor, dolor, celulitis, linfadenitis. Generales: fiebre, vómito, irritabilidad, cefalea, abombamiento de la fontanela, llanto persistente, lipotimia, impotencia funcional, sudoración, escalofríos.	Ninguna identificada de forma específica.
PRS	Locales: inflamación local, rubor, dolor, edema, eritema. Generales: fiebre, cianosis, palidez, irritabilidad, somnolencia, lipotimia, convulsiones, encefalopatía, prurito, conjuntivitis, anafilaxia, náuseas, vómitos, hematuria, disnea, artralgia.	C: embarazo, reacción anafiláctica a la neomicina, inmunodeficiencia conocida (tumores sólidos o hematológicos, síndromes de inmunodeficiencia congénita y tto. inmunosupresor por largo plazo), infección sintomática severa por VIH. P: administración reciente de inmunoglobulinas o productos de la sangre que contengan anticuerpos (≤ 11 meses), historia de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica, alergia severa a la gelatina o productos que la contengan.
DT	Locales: inflamación, celulitis, escozor. Generales: malestar general, impotencia funcional, fiebre, adenopatías, cefalea, vértigo, mareo, lipotimia.	P: síndrome de Guillain-Barré ≤ 6 semanas después de dosis previa de vacunas que contienen toxoide tetánico.
TT	Locales: dolor, inflamación, rubor, eritema, escozor. Generales: fiebre, polipnea, malestar general, impotencia funcional, adenopatías, cefalea, vértigo, mareo, lipotimia.	P: síndrome Guillain-Barré ≤ 6 semanas después de dosis previa de vacunas que contienen toxoide tetánico.

Tabla 27.8. Reacciones adversas a las inmunizaciones, contraindicaciones y precauciones. (Continuación...)

Vacunas	Reacciones adversas	Contraindicaciones y precauciones
AT	Locales: edema, rubor, dolor. Generales: fiebre, temblor, escalofríos, palidez, mialgia, artralgia, debilidad muscular, malestar general, impotencia funcional, acroparestesias, náuseas, vómitos, epigastralgia, lipotimia, cefalea.	Ninguna identificada de forma específica.
OPV	Polio paralítica en receptores inmunodeficientes. Polio paralítica en receptores no inmunodeficientes.	C: infección por VIH o contacto en el hogar con personas infectadas con VIH, inmunodeficiencia conocida (tumores sólidos o hematológicos, síndromes de inmunodeficiencia congénita y tto. inmunosupresor por largo plazo), contacto en el hogar con personas que padecen inmunodeficiencia. P: contactos no vacunados contra la polio.

Con relación a la prematuridad, se seguirá el mismo calendario vacunal y la misma dosificación que los niños a término, teniendo en cuenta su edad actual y no la edad corregida, ni su peso corporal.

Inmunosupresión. Los pacientes inmunocomprometidos severamente no deben recibir vacunas vivas atenuadas, porque en ellos pueden causar serias complicaciones. Las causas de inmunosupresión seria pueden ser una inmunodeficiencia congénita, la infección por VIH, el padecimiento de una leucemia o linfoma, neoplasia o cáncer generalizado, el tratamiento con fármacos inmunosupresores o citostáticos (agentes alquilantes, antimetabolitos, altas dosis y/o tratamiento prolongado con corticosteroides).

Si el paciente se encontrara bajo régimen de quimioterapia y debe recibir vacunas vivas, estas deberán ser diferidas hasta 3 meses después de discontinuada la terapia. Para los pacientes tratados con corticosteroides, se recomienda no administrar vacunas vivas, cuando las dosis diarias de estos sean > 20 mg o más de 2 mg/kg/d y/o el tratamiento por más de 2 semanas. Se debe esperar un período de un mes, para la aplicación del preparado vacunal, tras la discontinuación del tratamiento. La indicación de corticosteroides por vía tópica o inhalatoria, no constituye una contraindicación, como tampoco los regímenes cortos y el tratamiento en días alternos.

A pesar de no obtener una buena inmunogenicidad, porque para ello es importante un sistema inmune competente, es posible la administración de vacunas inactivadas y toxoides a pacientes inmunocomprometidos.

Infección por VIH. Constituye una de las más importantes causas de inmunosupresión. En los pacien-

tes con VIH son aplicables las anteriores recomendaciones, referentes a pacientes inmunodeprimidos, pero se adicionan algunas otras consideraciones. Las infecciones oportunistas son el mayor riesgo de morbilidad incrementada para este tipo de enfermo. La inmunización precoz, frente a muchas de esas infecciones, constituye una defensa importante en este tipo de pacientes. Ser portador del VIH no constituye de por sí, 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. La respuesta inmune es superior en pacientes tratados con antiretrovirales. La aplicación de inmunizaciones puede provocar replicación viral y aumento de la carga vírica, pero estos incrementos son transitorios y regresan luego de 4 a 6 semanas a la normalidad. Una recomendación adicional es no vacunar cuando el número de linfocitos CD4 o la carga viral esté elevada.

Pacientes crónicos. Al revisar la historia clínica de los pacientes con enfermedades crónicas, como diabéticos, epilépticos, asmáticos, etc., se debe comprobar que estos se encuentren controlados y que se mantienen en tratamiento. Es ineludible el valorar cualquier otra enfermedad, presente en el paciente, que pudiera descompensarse, así como las afecciones que suponen administración de terapia inmunosupresora.

Los diabéticos poseen características inherentes a su condición, que determinan su mayor susceptibilidad a infecciones específicas; para protegerlos, los especialistas dedicados a su seguimiento les prescriben vacunas. Si hubiera el antecedente de enfermedad

hemorrágica o tratamiento anticoagulante, se debe consultar la necesidad y forma de administración de la vacuna.

Cadena de frío y administración de las vacunas

A continuación, se hará énfasis en otro aspecto esencial en el que el personal de enfermería juega un rol fundamental: el mantenimiento de la cadena de frío.

En los policlínicos se designa, entre el personal de enfermería, un responsable de vacunación encargado de la provisión de las vacunas, de la logística de la cadena de frío, de la evaluación de la actividad asistencial y educativa relacionada con la vacunación, además de supervisar el registro.

La cadena o red de frío consiste en el sistema de conservación estable y controlado (temperatura idónea), manejo, transporte y distribución de las vacunas, que permite mantener su eficacia, desde su salida del laboratorio fabricante hasta el momento en el que se va a efectuar la vacunación.

Este responsable de vacunación debe conocer algunos elementos básicos de la cadena de frío en los puntos de vacunación.

El equipo o material necesario para el almacenamiento de las vacunas está en dependencia del volumen de vacunas a almacenar; habitualmente, en los centros de vacunación se recomiendan los frigoríficos, por su menor capacidad, a diferencia de las cámaras que se prefieren en los laboratorios fabricantes, almacenes y centros de distribución. El frigorífico debe poseer un termostato (2-8 °C) y un congelador que mantenga la temperatura entre 15 y 25 °C. Es recomendable que posea fuentes de energía alternativa y duración de la conservación de frío. Dichos equipos deben ubicarse en lugares adecuados, resguardados del calor y separados, por lo menos, 15 cm de la pared. Se sugiere colocar un termómetro de máximos y mínimos, en la parte central, para verificar la temperatura.

Los frascos deben mantenerse limpios y secos. Se exhorta a la descongelación periódica, cuando la escarcha supere los 0,5 mm, puesto que el acumulo de escarcha disminuye la capacidad frigorífica.

Sólo se debe ocupar la mitad del espacio disponible de la nevera. Además, nunca debe guardarse otro tipo de material, como bebidas y alimentos, junto a las vacunas, pues el calor que desprenden los alimentos y el número de veces de apertura y cierre de las puertas, hace peligrar la estabilidad de la temperatura de la nevera.

Con relación a la ubicación de las vacunas dentro del frigorífico, se indica localizarlas en los estantes centrales, dejando espacio a su alrededor y separadas de las paredes. Las de uso más frecuente y con fecha de caducidad más reciente, deben estar más accesibles para limitar la apertura y cierre de las puertas. Las vacunas con mayor sensibilidad al calor: polio oral, triple vírica, sarampión, rubéola, BCG y fiebre amarilla, deben estar situadas en la parte más fría de la nevera, pero nunca en el congelador. Por su parte, las de toxoides (tétanos y difteria) y las inactivadas (polio inactivada, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* b y gripe) y los diluyentes, se ubicarán en la parte menos fría, dejando espacio alrededor de las cajas.

En ocasiones, es necesario transportar un número limitado de vacunas desde otros centros o se necesita administrarla a un paciente que no puede desplazarse al sitio donde se efectúa la vacunación; para esto se utilizan las neveras portátiles, que son parte de la cadena móvil y se usan también como recurso cuando se procede a la limpieza del frigorífico o si existe afectación del fluido eléctrico por corto tiempo. Estas neveras se recomiendan para un tiempo mínimo de transportación.

Haremos un aparte con relación a la estabilidad y conservación de las vacunas. La estabilidad de una vacuna se refiere a su resistencia a la degradación física (por factores externos como la luz, temperaturas elevadas, congelación o por el tiempo transcurrido desde su fabricación y la manipulación de los envases) y el mantenimiento de su propiedad inmunógena. La pérdida de la capacidad inmunizante es permanente e irreversible.

Una de las vacunas más sensible a la luz es la BCG; otras también afectadas son la triple vírica, polio oral, hepatitis A, varicela antigripal, antimeningocócica y anti *Haemophilus influenzae* b, por ello se recomienda su almacenamiento en la oscuridad.

Las vacunas difieren en su sensibilidad a la congelación, tal como se muestra en la tabla 27.9. En ocasiones, ciertas vacunas pueden ser congeladas en el período de almacenamiento a gran escala (vacunas liofilizadas virales vivas atenuadas). En otras circunstancias, si se produce su acondicionamiento unitario con el diluyente, está contraindicada su congelación, pues la ampolla del diluyente corre el riesgo de estallar si se congela. Hay un grupo de vacunas que no deben congelarse nunca (cólera, polio, rabia, tétanos, anti *Haemophilus influenzae* tipo b, gripe), sobre todo las vacunas inactivadas y las absorbidas.

Tabla 27.9. Sensibilidad de las vacunas a la congelación.

Afectadas por la congelación	No afectadas por la congelación
DTP, DTPa, DT, Td, T, dTpa	BCG
Hepatitis A y B	Polio oral
Rabia	Sarampión
Gripe	Parotiditis
<i>Haemophilus influenzae</i> B	Rubéola
Neumococo polivalente	Varicela
Meningococo conjugada C	Fiebre amarilla
Polio inactivada	

Otro aspecto es que, si se almacenan y se administran a temperaturas inferiores a los 2 °C, a pesar de no estar congeladas, pueden ser más reactógenas, sobre todo las que en su composición tengan toxoide tetánico. En caso de vacunas adsorbidas y congeladas, es de utilidad la realización del test de agitación para verificar si hay floculación. A continuación, se exponen los pasos a seguir en la prueba de agitación:

- Agitar enérgicamente la vacuna sospechosa y colocarla en una superficie plana y ante una luz.
- Se repite la operación con otra vacuna, del mismo tipo e igual fabricante, que no haya sido congelada y se comparan ambas.
- Durante la realización del test, la vacuna no congelada aparece lisa y turbia, mientras que la vacuna adsorbida congelada presenta partículas granulosas o floculos y es menos turbia.
- A partir de los 15 min, las diferencias se hacen más evidentes, de manera que en la vacuna congelada aparece un sedimento en el fondo del vial, que a los 60 min no se mueve al inclinar el frasco.

El envejecimiento o caducidad es otro de los elementos a tener en cuenta con relación a la estabilidad de las inmunizaciones, nunca deben utilizarse vacunas caducadas.

La manipulación de las dosis y su apertura debe valorarse, pues es importante a la hora del mantenimiento de la estabilidad. Se debe administrar, en la misma sesión de vacunación, todo el contenido de los viales que sean multidosis. Por lo que resulta conveniente ajustar las citas y horarios, para que sea agotado en una misma jornada. Si no se utiliza, el vial abierto debe ser vaciado y vertido su contenido. Una vez que sea abierto el envase multidosis, no debe ser expuesto a la luz y a la temperatura ambiente, en lo que se administran las dosis sucesivas; si la administración de la dosis

siguiente no es inmediata, debe ser guardado el vial en el frigorífico. Las vacunas liofilizadas, luego de reconstituidas, deben ser aplicadas en un período de 8 h, de no ser así, deberán ser desechadas.

De forma general, las tareas a realizar por el personal de enfermería encargado de la cadena de frío en el punto de vacunación, son las siguientes:

- Comprobar diariamente, al comienzo y al final de cada jornada laboral, que las temperaturas registradas por el termómetro y el termógrafo se encuentren entre 2 y 8 °C, así como relacionar dichos valores en la gráfica mensual de temperaturas.
- Comprobar que el almacenamiento de las vacunas se realiza de manera adecuada.
- Comprobar periódicamente el espesor de la capa de hielo del congelador (que no debe superar los 5 mm de espesor).
- Comprobar las existencias con el fin de asegurar la disponibilidad de vacuna en todo momento y evitar excesos de almacenaje.
- Controlar las fechas de caducidad de cada lote, retirando aquellas vacunas que la superen.
- Cumplimentar el registro de entrada de vacunas: fecha de recepción, procedencia, temperatura de recepción, tipo de vacuna, número de dosis, laboratorio y fecha de caducidad.

Cuando se confirma la existencia de una interrupción de la cadena de frío, se debe evaluar la duración de la interrupción, el aspecto físico de las vacunas y el tipo de vacuna dañada, según su estabilidad, ante los cambios de temperatura (tabla 27.10).

Proceso de atención en enfermería

Previo a la realización de cualquier acto vacunal es imprescindible seguir rigurosamente cada etapa del PAE.

Valoración

- Revisar historia vacunal previa para evitar administraciones innecesarias o extemporáneas de antígenos.
- Evaluar antecedentes patológicos personales, antes de la administración.
- Valorar edad del paciente, para identificar antígenos que deberán administrarse.

Tabla 27.10. Termoeestabilidad de las vacunas.

Temperatura de almacenamiento				
Vacuna	0-8 °C	22-25 °C	35-37 °C	> 37 °C
Antipolio oral (Tipo Sabin)	Estable durante 6-12 meses	Inestable. 50 % de pérdida de actividad después de 20 días. Ciertas vacunas pue- den conservar un tí- tulo aceptable durante 1-2 semanas	Muy inestable. Pérdi- da de título aceptable al cabo de 1-3 días	Muy inestable. 41 °C: 50 % de actividad des- pués de 1 día. 50 °C: pérdida de títulos aceptables al cabo 1-3 h
Tos ferina	Almacenamiento sa- tisfactorio durante 18-24 meses, aunque con disminución lenta y continua de su po- tencia	Estabilidad variable. algunas vacunas per- manecen estables du- rante 2 semanas	Estabilidad variable: algunas vacunas pier- den el 50 % de poten- cia después de 7 días de almacenamiento	El componente per- tussis es el factor li- mitante para esta va- cuna. No debe ser congelada
Triple vírica sarampión, rubéola, parotiditis	Estable durante 2 años	Mantiene una actividad satisfactoria durante 1 mes	Mantiene una potencia satisfactoria durante 1 semana a 41 °C	El componente sarampión es el factor limitante de esta vacu- na. Una vez recons- tituida debe adminis- trarse inmediatamente Debe protegerse de la luz
Toxoide tetánico y diftérico	Estable durante 3-7 años	Estable durante meses	Estable por lo menos durante 6 semanas	No debe ser congelada
Hepatitis B 2-4 años	Estable durante meses	Estable durante semanas	Estable durante durante días	No debe ser congelada

Tabla 27.10. Termoeestabilidad de las vacunas. (Continuación...)

Vacuna	Temperatura de almacenamiento				Observaciones
	0-8 °C	22-25 °C	35-37 °C	> 37 °C	
Antipolio inactivada (Tipo Salk)	Estable durante 1-4 años	Descenso de la capacidad del antígeno D para el tipo 1 al cabo de 20 días	Pérdida total del antígeno D para el tipo 1 en algunas vacunas		
Antirrábica (de células diploides)	Estable durante 3-5 años	11 semanas	Estable durante 4 semanas		
BCG	Estable durante 1 año	Estabilidad variable: a los 3 meses de exposición pierde un 20-30 % de su potencia.	Estabilidad variable: a los 3-14 días de exposición pierde un 20 % de su potencia.	Inestable. A los 70 °C: pérdida del 50% de actividad después de 30 min de exposición	Una vez Reconstituida la vacuna, debe ser utilizada en una sesión de vacunación (máximo 5-6 h). Debe protegerse de la luz
Antimeningocócica	Estable durante 2 años	Grupo A: estable durante 12 días Grupo A+C: estable durante meses	A las 4 semanas: pérdida de un 50 % de actividad		
Antitifoidea oral	Necesita refrigeración. Su actividad depende del contenido residual	Almacenamiento prolongado resulta en progresiva pérdida	Rápido descenso de contenido viable. Conserva mínima actividad durante 12 h de exposición		
Encefalitis japonesa	Estable durante 1 año	Estable durante 20 semanas	Estable durante 6 semanas	A 40 °C: pérdida del 10 % de actividad después de 2 semanas y 27 % después de 6 semanas	
Anti fiebre amarilla	Estable durante 2-3 años	Pérdida de actividad del 50 % después de 3-10 meses	Pérdida de actividad del 50 % después de 10-20 días		

- Realizar interrogatorio a padres o tutores, sobre la existencia de alguna contraindicación absoluta a la vacunación que obligue a posponerla.
- Explorar el antecedente de reacciones adversas, moderadas o graves, a dosis previas de la misma vacuna o de otras administradas.
- Determinar las precauciones, situaciones especiales, interacciones con otros tratamientos e intervalos de administración con otras vacunas y gammaglobulinas.

Los elementos esenciales a preguntar en el interrogatorio son los siguientes:

- ¿Está bajo cuidados médicos? ¿Consume algún medicamento o tratamiento habitual?
- ¿Presenta enfermedad febril aguda? ¿Ha padecido recientemente de sarampión?
- ¿Está embarazada? ¿Piensa que puede estarlo?
- ¿Le ha sido administrado gammaglobulina, plasma o alguna transfusión en los últimos 3 meses?
- ¿Le han administrado alguna vacuna con virus vivo (enumerarlas) recientemente?
- ¿Padece algún tipo de inmunodeficiencia?
- ¿Alguien en su hogar padece alguna inmunodeficiencia, leucemia o está en tratamiento a base de corticoides o radioterapia?
- ¿Es alérgico a gelatina, antibióticos o proteínas del huevo?
- ¿Ha presentado alguna reacción grave a vacunas anteriores?

Intervención

- Asegurarse, mediante la revisión del carné de vacunación, de las vacunas que corresponden administrar.
- Revisar las características y el estado del producto que administrará (deberá familiarizarse con el prospecto del producto, previo a su administración, comprobar el nombre comercial, forma de presentación disponible, dosis, posología, vía y lugar de administración, fecha de caducidad y aspecto físico de la vacuna).
- Comprobar el estado de conservación de la vacuna (ver antes cadena de frío).
- Comprobar que el preparado vacunal posee el aspecto requerido, fecha de caducidad no límite y dosis que coincide con lo prescrito y/o con la dosis a administrar, según la pauta de la vacunación.
- Registrar todos los datos necesarios (tipo de vacuna, fecha, lote, marca del preparado, entre otras).
- Tener preparación para el reconocimiento y tratamiento inmediato de posibles reacciones anafilácticas, asociadas con las vacunas y lograr su resolución con éxito.
- Disponer de personal, medios y recursos necesarios, en caso de reacciones postvacunales urgentes.
- Conocer todos los aspectos relacionados con la manipulación y administración de la vacuna.
- Comprobar región anatómica y la no existencia de infección cutánea en esa zona de inyección.
- Escoger el lugar de inyección (asegurarse que se realizará sobre piel intacta, no inyectar en sitios de inflamación, dolor, anestesia o vasos sanguíneos visibles).
- Tener en cuenta vía de administración, volumen del material a inyectar y tamaño del músculo del sujeto. Si se administran 2 preparados, se designará un punto distante del otro.
- Extraer el vial entre 5 a 10 min antes, de la nevera.
- Verificar, previo a la vacunación, que no posea nada en la boca (caramelo, chicle), para evitar obstrucción de la vía aérea como complicación.
- Preparar material necesario para la administración de la vacuna (algodón y agua estéril, contenedores de residuos cortantes/punzantes, entre otros).
- Seleccionar la aguja (calibre y longitud adecuados), según vía de administración, edad del paciente, lugar anatómico y tipo de vacuna.
- Preparar los recursos necesarios para la atención adecuada, en caso de presentarse una urgencia vital relacionada con la vacunación, como una reacción anafiláctica (equipo de reanimación cardiopulmonar, adrenalina a 1:1000, etc.).
- Lavarse las manos, previo a cada administración; no existe la necesidad de utilizar guantes, a menos que se presenten heridas abiertas o que se prevea contacto con fluidos orgánicos, potencialmente infecciosos, de las personas a quienes se va a proceder a vacunar.
- Si la presentación es liofilizada, introducir disolvente o vacuna líquida (si se tratara de vacunas combinadas), mediante la jeringa, en el vial con principio activo.
- Agitar la vacuna para garantizar una mezcla homogénea de todos sus componentes, aún cuando hayan sido o no reconstituidas.

- Retirar cubierta metálica y limpiar tapón de goma con antiséptico.
- Extraer dosis correspondiente; por ninguna circunstancia deberá permanecer una aguja puesta en el vial para la extracción de otra dosis, por el peligro de contaminación de la vacuna.
- Guardar en una nevera el resto del vial con protección del tapón, si se tratara de un envase multidosis, es aconsejable emplear todo el contenido en una sesión de vacunación. Ha de indicarse fecha y hora en que se han abierto por vez primera o en que se han reconstituido.
- Limpiar la piel, empleando agua estéril, suero fisiológico o antisépticos (clorhexidina al 20 %, iodopovidona), proceder a secar (el uso del alcohol puede inactivar a las vacunas de virus vivos atenuados).
- Proceder a la técnica de inyección.
- Retirar rápidamente la aguja, comprimir con algodón el lugar de inyección sin practicar masajes. No reusar la aguja.
- Desechar todo material utilizado y verter los restos, si no va emplearse en la sesión, según normas establecidas para este tipo de residuos.
- Lavarse las manos tras terminar el procedimiento.
- Registrar la vacunación en la historia clínica y carné de vacunación. Se anotará la fecha y vacuna administrada, así como las dosis pendientes de administración. Además, el número de lote, lugar de administración y fecha recomendada para la próxima vacunación.

Evaluación

- Observar al paciente, no menos de 30 min, tras la vacunación.
- Vigilar la aparición de eventos adversos relacionados a la vacunación.

Educación paciente-familia

- Informar los riesgos y beneficios de la vacunación.
- Explicar aquellos aspectos, motivos de preocupación o confusión, así como la manera de actuar ante algún evento y dónde acudir.
- Evaluar el grado de comprensión de los padres, tutores o paciente, acerca de los beneficios y riesgos de la vacunación.
- Planificar variantes de educación, según nivel de escolaridad, cultural e incluso, la edad del propio paciente.

- Incorporar a los padres o tutores en el procedimiento.
- Educar a los padres acerca de su papel durante la vacunación, sugerirle estar cerca de la cabeza de su hijo o en su campo visual, mientras le hable suavemente.
- Conversar con el niño, explicándole qué se le va a hacer, en términos concretos y según su grado de comprensión, no sobrecargarlo de información.
- Explicar la vacunación en términos de qué sentirá, qué verá, qué puede hacer durante el acto (permanecer quieto, contar en alta voz, respirar profundamente, entre otras).
- Evitar frases como inyección, punción.
- Explicar los aspectos desagradables y los positivos (dejar de tener dolor, no enfermarse).

Las vacunas, sin lugar a dudas, constituyen una de las intervenciones sanitarias, que han permitido salvar millones de vidas. De todas las ramas de la medicina moderna, la vaccinología es la que ha contribuido, en mayor medida, a reducir la miseria humana y a aumentar espectacularmente la esperanza de vida en los dos últimos siglos. La investigación y el desarrollo de vacunas por parte de la industria farmacéutica, han sido mucho más rápidos que su adopción real en la mayor parte de los países. Sin embargo, por su alto costo, en las regiones en vías de desarrollo, donde existe una alta prevalencia de las enfermedades infecciosas, la distribución y aplicación de las mismas no es equitativa. En muchos lugares del mundo, las vacunas siguen siendo infrautilizadas e infravaloradas, a pesar de que es importante que las instituciones sigan fomentado e impulsando esta forma de prevención por su impacto humano y social.

Bibliografía

- Abbas, A. K, A. H. Lichtman y J.S. Pober (2000): *Cellular and molecular immunology*. W. B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, 4th Ed. 553 pp.
- Acosta, A. y G. Sierra. González (2000): Vacunas. En *Genética y biomedicina molecular*. (A. Acosta y G. Sierra González, eds) Editorial Limosa, México, pp. 321-348.
- Aguilar Rubido, J. C. y M. L. Leal Angulo (2000): Adyuvantes vacunales: estado actual y nuevas tendencias. *Biotecnología aplicada*; 17 (3): 146-160.
- Frajas, M. P., R. A. Zubizarreta y A. Louro (2003): *Manual de vacunaciones* [Monografía en internet] España. Disponible en: <http://www.fisterra.com/vacunas>.

- Galindo Santana, B. (1997): Reacciones adversas consecutivas a la inmunización. Boletín epidemiológico semanal del IPK, Cuba, 7 (49). Disponible en: <http://www.ipk.sld.cu/bolepip/bolepid.htm>.
- Galindo Santana, B. (2000): Inmunización. Definición de términos. Boletín epidemiológico semanal del IPK, Cuba, 11 (3). Disponible en: <http://www.ipk.sld.cu/bolepip/bolepid.htm>.
- Galindo Santana, B. (2001): Reacciones adversas consecutivas a la inmunización. Boletín epidemiológico semanal del IPK, Cuba, 11 (3). Disponible en: <http://www.ipk.sld.cu/bolepip/bolepid.htm>.
- Guía práctica de vacunaciones (2002): (Monografía en internet). España: Sociedad española de pediatría. Disponible en: http://www.medicinainformacion.com/enfermeria:_libros.htm.
- Lampiris H.W., D. S. Maddix (2007): Vaccines. Immune Globulins, & Other Complex Biologic Product. En: Basic & Clinical Pharmacology. Katzung, B. G. Ed. 10^{ma} Edición. McGraw Hill-Lange, pp. 1101-1109.
- National immunization program (2004): Atlanta: DEpartamento de salud y servicios humanos. Centers for disease control and prevention. Disponible en: <http://www.ede.gov/nip>.
- Oresteín, W. A., L. A. Rodewald, eds. (2002): Control Disease Center. General recommendation on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. (ACIP) Atlanta: National immunization program. MMRW. Disponible en: <http://www.ede/nip/mmrw>.
- Peter, G. (2004): Immunization Practices. En: Nelson Textbook of pediatrics. Saunders United States of America. (R.E. Behrman, R. M. Kliegman, H.B. Jenson, eds) 17th Ed., pp. 1174-1184.
- Picazo, J. (2003): Guía práctica de vacunaciones para enfermería. (Monografía en internet). España: Sociedad española de pediatría. Disponible en: <http://www.vacunat.net>.
- Picazo, J. (2005): Aspectos prácticos de vacunas. Vacunas SI (Página de internet). España: Portal sobre vacunas de la asociación española de pediatría. Disponible en: <http://www.vacunsaep.org>.
- Siegrits, C. A., P. L. Ogra y G. A. Weinberg (2000): Vacunaciones en la infancia. Anales Nestlé (Revista preparada por Comité de expertos), 52 (3): 1-35 pp.



Capítulo 28

Citostáticos

Dr. José Luis Domínguez Caballero

Los medicamentos citostáticos son sustancias citotóxicas que se utilizan específicamente para causar un daño celular, que no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta a todas las células del organismo, dando como resultado la generación de efectos tóxicos adversos. Su uso se inició en 1943, tras la observación de aplasias medulares en militares expuestos a gas mostaza, durante la Segunda Guerra Mundial, lo que propició la utilización de mostazas nitrogenadas en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

Los **citostáticos** se pueden definir como aquellas sustancias capaces de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular, puesto que son sustancias activas frente a células que se encuentran en proceso de división. Este mecanismo hace que, a su vez, sean por sí mismas carcinógenas, mutágenas y/o teratógenas.

Incluyen un grupo heterogéneo de sustancias de distinta naturaleza química, que se utilizan de forma preferente, aunque no exclusivamente, como tratamientos antineoplásicos, solos o acompañados de otro tipo de terapia.

Los agentes descubiertos en los primeros 20 años de quimioterapia oncológica (1950-1970), interactuaban en gran medida con el ADN o sus precursores e inhibían la síntesis de nuevo material genético o causaban daño irreparable al propio ADN.

En años recientes, la identificación de nuevos fármacos se ha ampliado, desde el área de los productos naturales más comunes (paclitaxel) y sustancias semisintéticas, como el etopósido, dirigidos contra los procesos proliferativos, hasta campos totalmente nuevos de investigación, que representan la obtención de nuevos conocimientos sobre biología oncológica. Las primeras aplicaciones fructíferas incluyen varios

fármacos, como la interleucina-2, que regula la proliferación de linfocitos T oncoide y las células naturales asesinas (citocinas). Con este fármaco se han logrado remisiones en algunos pacientes con melanoma maligno y carcinoma de células renales, que no mejoraban con los fármacos tradicionales. Otro agente es el ácido holo transretinoico, que estimula la diferenciación y puede utilizarse para apresurar la remisión de leucemia promielocítica aguda, incluso después de resultar ineficaz la quimioterapia estándar.

Por otra parte, los buenos resultados obtenidos para identificar antígenos tumorales peculiares en células de melanoma y productos de oncogenes, como las proteínas p53, brindan la posibilidad real de obtener vacunas antineoplásicas.

Todos estos ejemplos destacan que la atención a pacientes con cáncer, probablemente cambie de forma revolucionaria con la identificación de nuevos métodos terapéuticos, con bases en los conocimientos recientes, acerca de la biología del cáncer. Además, la eficacia de los productos utilizados tradicionalmente se incrementa constantemente e incluso, se ha podido controlar y pronosticar la toxicidad, lo que se ha debido a que:

- Actualmente, estos medicamentos tienden a utilizarse en fases tempranas de la enfermedad; a menudo, junto a la radioterapia o la cirugía. En estas etapas tempranas, los tumores son más curables y el paciente tiene mayor capacidad para tolerar el tratamiento.
- La posibilidad de contar con el factor de crecimiento de granulocitos, ha acortado el lapso de leucopenia, después del uso de grandes dosis de quimioterápicos, lo que ha disminuido la incidencia de infecciones letales. Recientemente, se ha identificado un factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos y se están llevando a cabo estudios con él.

- La mejor comprensión de los mecanismos de resistencia de las células tumorales a los quimioterápicos, ha permitido la integración más racional de regímenes medicamentosos y el empleo más oportuno de terapias intensivas. Se conoce que en poblaciones tumorales es posible detectar células farmacorresistentes, si se les expone a un solo agente a dosis bajas.

Al diseñar regímenes específicos para emplear en seres humanos, se deben tomar en consideración diversos factores:

- En términos generales, los fármacos son más efectivos en combinación y pueden mostrar sinergismo mediante interacciones bioquímicas.
- Es más eficaz la utilización de medicamentos que no tienen mecanismos de resistencia en común.
- Deben utilizarse en dosis que sean las más semejantes a sus dosis individuales máximas y también deben darse con la mayor frecuencia posible, para anular la nueva proliferación tumoral (la dosis administrada por unidad de tiempo es un parámetro fundamental para obtener buenos resultados con la quimioterapia).

Basándose en modelos experimentales, se necesita erradicar todas las células neoplásicas. La fracción de células destruidas con cada ciclo terapéutico es constante y se produce nueva proliferación celular entre uno y otros ciclos. De ese modo, es conveniente que la destrucción neoplásica sea óptima en cada uno de ellos, para lo que se requiere utilizar y repetir la máxima dosis, con la mayor frecuencia posible.

Ciclo celular. El ciclo celular es un conjunto ordenado de eventos, que culmina con el crecimiento de la célula y su división en dos células hijas. Las células que no están en división, no se consideran dentro del ciclo celular.

El conocimiento de la cinética de los ciclos celulares permite el empleo adecuado de la generación actual de antineoplásicos. Muchos de los agentes citotóxicos más potentes actúan en fases específicas del ciclo celular, es decir, sobre las células que están en proceso de división. Es por ello que las neoplasias que muestran mayor susceptibilidad a los quimioterápicos son las que tienen una gran fracción de proliferación y crecimiento. Por otra parte, los tejidos normales que proliferan con rapidez (médula ósea, folículos

pilosos y epitelio gastrointestinal), pueden ser lesionados por algunos de estos agentes, lo que limita su utilidad.

Las neoplasias de crecimiento lento, con una fracción de proliferación pequeña (carcinomas de colon y recto), a menudo no reaccionan ni son destruidas por los citotóxicos.

Fases del ciclo celular. Es necesaria la duplicación del material genético para la reproducción celular, lo que se logra mediante la replicación del ADN. Este proceso, hasta completar la división, consta de cuatro fases (Fig. 28.1):

1. G1 o GAP 1 (presíntesis del ADN).
2. S (síntesis del ADN).
3. G2 o GAP 2 (intervalo premitótico).
4. M (mitosis).

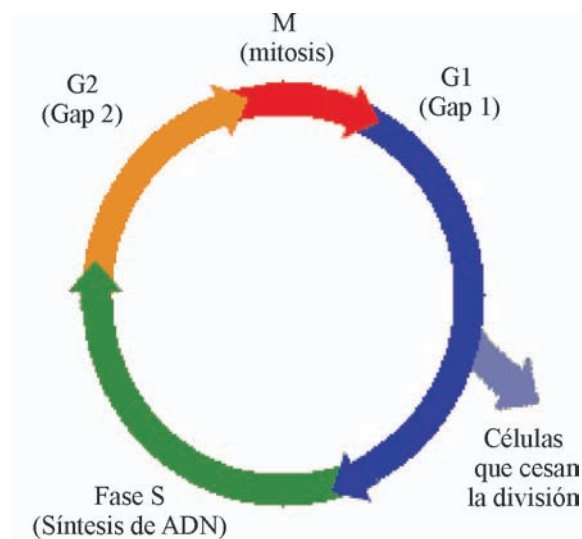


Fig. 28.1. Fases del ciclo celular.

Existe otra fase, denominada estado de quiescencia o G0, en la que las células no se dividen y son poco afectadas por los antineoplásicos. En ocasiones, un grupo celular que se encuentra en fase G0, puede mostrar activación y comenzar a multiplicarse.

El efecto de los antitumorales puede ser letal o puede afectar reversiblemente el paso de las células de una a otra fase del ciclo. El hecho de que ejerzan uno u otro efecto, depende de la concentración y no necesariamente actúan en la misma fase del ciclo celular (esto constituye el sustento teórico de la terapia antineoplásica combinada).

Ejemplos de antineoplásicos que presentan efectos letales sobre el ciclo celular:

- G1: actinomicina D, vinblastina, metotrexato, 5-fluoracilo, melfalán, tiotepa.
- G1 y S: metotrexato, actinomicina D, mostaza nitrogenada.
- S: metotrexato, 5-fluoracilo, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina.
- S y G2: ciclofosfamida.
- G2: bleomicina.
- M: 5-fluoracilo, melfalán, vinblastina, actinomicina D, bleomicina.

Ejemplos de antineoplásicos que ejercen efectos sobre el paso de una fase a otra del ciclo:

- De G1 a S: metotrexato, 5-fluoracilo, actinomicina D.
- De S a G2: arabinósido de citosina, bleomicina.

Ejemplos de antineoplásicos que impiden la proliferación de una fase:

- G2: tiotepa, ciclofosfamida, bleomicina.
- M: vincristina, vinblastina.

Como se puede observar, existen fármacos que no son específicos de una fase, sino que actúan en varias de ellas, dentro del ciclo celular (Fig. 28.2).

Velocidad de recambio histológico. Los tejidos normales pueden ser clasificados, en cuanto a su velocidad de recambio tisular, en 4 tipos:

1. Sistema estático: el número de células no cambia apreciablemente con el tiempo (ej. células del sistema nervioso central).
2. Sistema de decaimiento progresivo: el número de células disminuye con el tiempo y no existen procesos de regeneración (células de los ovarios).
3. Sistema de renovación celular: existe renovación continua de células, lo que permite que su número se mantenga estable. Se observa en tejidos en los que constantemente hay pérdidas por muerte celular (células de piel, tejido hematopoyético, epitelio gastrointestinal).

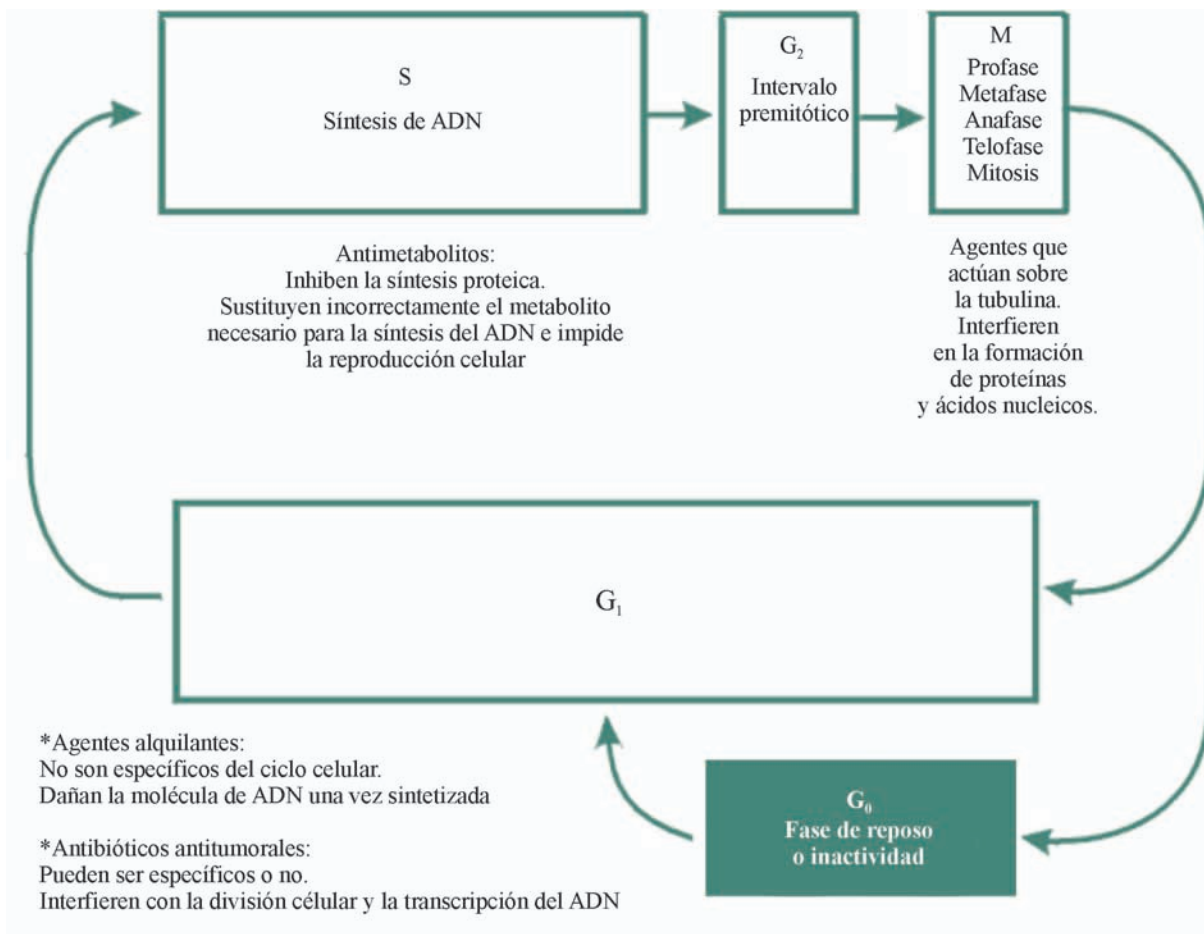


Fig. 28.2. Sitios de acción de algunos grupos de citostáticos.

4. Sistema de renovación condicionada: en este caso, el número de células se mantiene estático, pero ante determinadas condiciones, puede restituir algunas de sus células mediante una proliferación limitada (células de hígado y riñones).

Existe otro sistema, el de expansión, que es propio de los tejidos neoplásicos y consiste en un comportamiento anormal. En este caso, la fracción de células en proliferación es mayor que la fracción que se pierde.

Los agentes antineoplásicos actúan sobre las células en proliferación, por lo que el sistema más afectado es el de expansión (explica los efectos terapéuticos) y le sigue el sistema de renovación celular (que explica los efectos indeseables de estos fármacos).

Causas de la incapacidad de los citostáticos para eliminar el 100 % de las células neoplásicas:

- Grado de diferenciación: la respuesta es mayor en un tumor anaplásico, que en uno diferenciado.
- Localización: puede limitar la llegada del medicamento al tumor, por ejemplo, tumores localizados en el sistema nervioso central.
- Vascularización: en los tumores fibróticos y poco vascularizados se reduce la llegada del medicamento.
- La resistencia celular, que puede ser:
 - Primaria: se produce resistencia a todos los antineoplásicos.
 - Secundaria absoluta: en este caso, la resistencia se presenta en tumores que inicialmente fueron sensibles y luego, se hicieron resistentes a todos los antineoplásicos.
 - Secundaria específica: se presenta en tumores que fueron sensibles al inicio y que no responden al agente o a los de su grupo, pero sí son sensibles a otros citostáticos.

Ventajas de la quimioterapia combinada. Se seleccionan citostáticos que difieran en su mecanismo de acción y en la fase del ciclo celular donde actúan. Las ventajas son:

- Disminuye la incidencia de resistencia celular.
- Se obtienen efectos sinérgicos.
- Disminuyen los efectos indeseables.

Clasificación de citostáticos

Agentes de alquilación:

- Mostazas nitrogenadas: ciclofosfamida, melfalán, clorambucil.

- Etileniminas: tiotepa.
- Alquilsulfonatos: busulfán.
- Nitrosoureas: carmustina, lamustina, estreptozocina.
- Triazenos: dacarbazina.

Antimetabolitos:

- Análogos del ácido fólico: metotrexato.
- Análogos de pirimidina: 5-fluoracilo, citosina arabinósido.
- Análogos de purina: 6-mercaptopurina, tioguanina.

Productos naturales:

- Alcaloides de la vinca: vinblastina, vincristina.
- Epipodofilotoxinas: etopósido, tenipósido.
- Antibióticos: actinomicina-D, rubidomicina, bleomicina, mitomicina.
- Enzimas: L-asparaginasa.
- Modificadores de respuestas biológicas: interferón alfa.

Agentes diversos:

- Platinos (complejos por coordinación): cisplatino, carboplatino.
- Antracendiona: mitroxantona.
- Urea sustitutiva: hidroxurea.
- Derivados de metilhidrazina: procarbazona.
- Supresor de corteza suprarrenal: mitotano, aminoglutetimida.

Hormonas y antagonistas:

- Corticoides suprarrenales: prednisona y equivalentes.
- Progestágenos: acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol.
- Estrógenos: dietilestilbestrol, etinilestradiol.
- Antiestrógenos: tamoxifeno.
- Andrógenos: propionato de testosterona, fluoximisterona.
- Antiandrógenos: flutamida.
- Análogos de hormona liberadora de gonadotropina: leuprolide.

Farmacocinética. El conocimiento de las características farmacocinéticas de los medicamentos citostáticos, así como de su variabilidad interindividual, es de gran importancia a la hora de optimizar la terapia antineoplásica.

La gran mayoría de los medicamentos antineoplásicos son administrados por vía parenteral; por ello, el proceso de absorción no es generalmente considera-

do. Sin embargo, hay que tener en cuenta que para algunas neoplasias se utilizan medicamentos citostáticos orales (clorambucil para leucemia linfocítica crónica o melfalán para mieloma múltiple) en los que debe tenerse en cuenta la posible variabilidad. Además, agentes tales como melfalán y etopósido, se caracterizan por presentar una biodisponibilidad altamente variable, que puede acentuarse con la administración concomitante de otros agentes antineoplásicos.

El proceso de distribución va a estar condicionado por los cambios que pueden producirse en el tamaño corporal o en la relación masa grasa/masa total, para un paciente determinado. Así, la distribución de medicamentos lipofílicos, que incluyen la mayoría de los medicamentos citostáticos de origen natural y sus análogos, puede alterarse si se modifica la relación masa grasa/masa total. Asimismo, es altamente conocida la acumulación de metotrexato en aquellos pacientes que presentan ascitis o efusiones pleurales, retrasándose su aclaramiento.

Otro aspecto a destacar, es la capacidad de unión a proteínas plasmáticas de estos medicamentos, que si bien las modificaciones en la tasa de unión son comunes, raramente afectan al resultado clínico. Medicamentos tales como alcaloides de la vinca y etopósido, se unen ampliamente a proteínas, pudiendo verse afectado su aclaramiento ante cambios en la fracción unida. Es especialmente importante tener en cuenta la unión a proteínas en la medición e interpretación de las concentraciones totales plasmáticas de medicamento, ya que una disminución de la unión a proteínas, resultará en un incremento relativo de la fracción libre del medicamento farmacológicamente activo.

Muchos agentes antineoplásicos son metabolizados o excretados por el hígado, pudiendo presentar una eliminación alterada en aquellos pacientes con cáncer avanzado, que tienen anormalidades en los tests de función hepática o lesiones conocidas en la masa hepática y que generalmente se encuentran en situación de malnutrición significativa.

El conocimiento de esta eliminación alterada, llega a ser importante en la optimización de la dosificación de quimioterapia. El problema radica en que no es fácilmente predecible, si el metabolismo o eliminación hepática se van a ver alteradas; es probable que pacientes con hiperbilirrubinemia severa tengan la eliminación alterada.

Sin embargo, en pacientes con niveles séricos normales de bilirrubina se pueden alcanzar niveles tóxicos del medicamento, por una disminución de su aclaramiento, cuando estos pacientes presentan niveles de albúmina sérica disminuidos (esto ocurre para

antipirinas, vinblastina y trimetoxate). Por tanto, pacientes con niveles de albúmina sérica $< 2,5$ g/L, pueden tener un riesgo incrementado de toxicidad y son candidatos a una reducción de la dosis de agentes que requieren metabolismo o excreción hepática.

En contraste, alteraciones de la función renal generalmente se correlacionan con modificaciones en la aclaración renal de medicamentos, ya que éste tiende a correlacionarse con el aclaramiento de creatinina. Esto ha sido bien establecido para carboplatino, donde existe una firme relación entre la función renal y el aclaramiento de este medicamento, que puede ser usado para modificar la dosis del mismo y evitar toxicidad.

Reacciones indeseables generales de los antineoplásicos. Aquí se incluyen efectos comunes a todos los citostáticos, debido a la falta de selectividad en su acción. Se afectan especialmente los tejidos de crecimiento rápido, como médula ósea, epitelio gastrointestinal, piel, raíces pilosas, gónadas y células embrionarias.

- Hipoplasia y aplasia medular: es uno de los más frecuentes, excepto para la bleomicina y la vincristina. Este efecto es dependiente de la dosis. Algunos citostáticos muestran preferencia por la serie granulocítica (busulfán) y otros, por la serie linfocítica (clorambucil). Es reversible al suprimirse el tratamiento (la recuperación se logra en alrededor de 20 días). Por esto, los tratamientos se deben hacer de forma intermitente, con intervalos de 21 días.
- Infecciones: aparecen secundariamente a la neutropenia e inmunosupresión que causan los citostáticos. Son frecuentes las infecciones por gérmenes gramnegativos, hongos, virus y protozoarios.
- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos a las pocas horas, luego de la administración de citostáticos. La procarbina induce gran cantidad de vómitos. Puede producirse estomatitis (5-fluoracilo, metotrexato), diarreas (5-fluoracilo, metotrexato), estreñimiento e íleo paralítico (vincristina).
- Hepatotoxicidad (metotrexato y 6-mercaptopurina). El clorambucil puede generar fibrosis hepática.
- Alopecia: es dosis dependiente y más frecuente en jóvenes. Puede llegar a ser total, pero reversible. También puede ocurrir caída del vello axilar, pubiano, de la barba, cejas y párpados, pero raramente.

- Fiebre medicamentosa: producida por el propio citostático, no es debida a infecciones asociadas.
- Otras: hiperuricemia, uricosuria, hiperpotasemia, trastornos de la coagulación (CID). También pueden producir oligospermia y amenorrea reversibles, así como abortos y malformaciones fetales.

Reacciones indeseables específicas

- Agentes alquilantes: pueden causar necrosis local y tromboflebitis cuando se administran por la vía i.v. Después de su administración oral dejan sabor metálico en la boca.
 - Ciclofosfamida: cistitis hemorrágica en las primeras 48 h, después de su administración i.v. o después de meses de administración por vía oral. Puede provocar también fibrosis pulmonar intersticial y pericarditis o miocarditis aguda, cuando se administran dosis altas (se caracteriza por disnea, hipotensión, edemas, derrame pericárdico e insuficiencia ventricular). Raramente puede producir anemia hemolítica aguda.
 - Busulfán: provoca coloración grisácea de la piel, que puede acompañarse de la llamada caquexia busulfánica y del denominado pulmón busulfánico, que se produce por una fibrosis pulmonar intersticial, de pronóstico grave. Raramente causa cataratas.
 - Procarbina: aproximadamente el 90 % de los pacientes presentan vómitos de difícil control, luego de la administración de este fármaco. Este medicamento es un IMAO y causa efectos euforizantes (debe evitarse la ingestión concurrente de sustancias simpático-miméticas). También puede provocar depresión, psicosis, somnolencia y neuritis periférica.
- Antimetabolitos:
 - Metotrexate: es nefrotóxico (se debe hidratar al paciente y alcalinizar la orina para disminuir este efecto). Es hepatotóxico (puede provocar una cirrosis necrótica del hígado). También produce el llamado pulmón del metotrexate, caracterizado por neumonitis con tos no productiva, fiebre, disnea, cianosis y eosinofilia. Es un compuesto neurotóxico cuando se administra por vía intratecal (aparecen signos meníngeos, náuseas, vómitos, cefalea, fiebre y pleocitosis del LCR). Raramente puede provocar paraplejia y convulsiones.

- 6-mercaptopurina: provoca colestasis intrahepática.
- 5-fluoracilo: es neurotóxico (provoca cefalea, ataxia cerebelosa y trastornos visuales reversibles). Es cardiotoxico (puede generar crisis de angina con cambios EKG y enzimáticos).
- Arabinósido de citosina: induce trombocitosis de rebote luego de la depresión medular, así como megaloblastosis que aparece en el 100 % de los casos.
- Alcaloides de la vinca:
 - Vincristina: es neurotóxico (provoca neuropatía periférica, el primer signo que aparece es la abolición del reflejo aquileano). Puede provocar paresia de nervios oculares con ptosis palpebral, parálisis facial, atonía vesical con retención urinaria, mialgias y dolor parotídeo al comer.

Técnica de preparación para el manejo de citostáticos

La reconstitución de citostáticos requiere los siguientes materiales:

- Jeringas: de mayor capacidad que el volumen de líquido a inyectar, con el objetivo de mantener siempre en el vial una presión negativa. El tamaño de las jeringas debe ser el adecuado, para no ocupar más de las $\frac{3}{4}$ partes de su capacidad.
- Agujas: se usan agujas con filtros especiales y además, con válvulas para equilibrar presiones.
- Filtros de venteo hidrofóbicos: evitan la creación de presión positiva en los viales durante la preparación. El diámetro del poro es de 0,22 micras, reteniendo las partículas de líquidos, polvos y aerosoles superiores al mismo.
- Gasas y paños estériles.
- Contenedores para jeringas y agujas usadas.
- Bolsa impermeable para los residuos.
- Contenedor de líquidos, etiquetado y con cierre hermético para deshecho de restos citostáticos.

Para evitar la formación de aerosoles se debe tener en cuenta que:

- La aguja se introduce con el bisel hacia arriba, en un ángulo de 45°, hasta la mitad de este. A continuación, se coloca la aguja en un ángulo de 90° y se introduce en el vial.
- El líquido reconstituyente se inyecta, manteniendo el vial de pie, a pequeñas emboladas, extrayendo

después de cada una de ellas un poco de aire del vial.

- No se saca la aguja ni se separa de la jeringa.
- La agitación se hace de forma circular y suavemente, sujetando cuidadosamente el vial, jeringa y aguja.
- Para extraer líquido del vial se elimina un poco de aire, se invierte el vial, colocándolo boca abajo, se extrae líquido del este, procurando que no entre aire. Una vez extraído el líquido, se elimina el aire y se ajusta la dosis, extrayendo a continuación la aguja y la jeringa de una sola vez.

A continuación, se detallan las normas de manipulación de medicamentos citostáticos intravenosos y orales:

Si el citostático se presenta en vial:

- Desinfección del tapón con alcohol 70°, dejándolo evaporar.
- Introducir la aguja en ángulo de 45° con la superficie del tapón y el bisel hacia arriba. Cuando haya penetrado la mitad del bisel, la aguja se dispondrá perpendicular al tapón, siguiendo una técnica que mantenga siempre una presión negativa en el interior del vial.
- Se evitará la sobrepresión en el interior del vial (formación de aerosoles), utilizando filtros de venteo provistos de membrana hidrófoba con poros de 0,22 micras.

Si el citostático se presenta en ampollas:

- La apertura se realizará tras asegurarse que no queda producto en el cuello, ni en la cabeza de la ampolla.
- Utilizar una gasa estéril empapada en alcohol 70°, que cubra el cuello de la ampolla para evitar posibles heridas y salpicaduras y disminuir la aerosolización.
- Abrir la ampolla en dirección contraria al operador.
- Cuando se disuelve polvo liofilizado contenido en ampollas, el diluyente debe ser introducido lentamente por la pared de esta, para humedecer lentamente el polvo y prevenir su formación.

Cuando se manipulen formas orales de medicamentos citostáticos:

- Deben usarse guantes quirúrgicos de látex para manipular comprimidos y cápsulas de medicamentos citostáticos.
- Deben tomarse enteros, no fraccionarlos ni triturarlos.

- Si se presenta en forma de suspensión, se administrará utilizando un vaso o con jeringa.
- Hay que limpiar adecuadamente, tanto el área, como los útiles usados.
- Tanto el material usado para la limpieza, como el resto de preparaciones no utilizado, se considerarán residuo citostático.

Administración de citostáticos

La administración de citostáticos requiere personas especialmente entrenadas en su manejo, debido a los riesgos que puede sufrir el paciente y a la posibilidad de contaminación del manipulador y/o del ambiente. Estas personas deben estar familiarizadas con los riesgos de contaminación ambiental y con las técnicas apropiadas de administración, para evitar la contaminación. También, deben estar entrenados en las medidas a tomar en caso de producirse una contaminación accidental del paciente (derrames) o del personal sanitario y medio ambiente.

Precauciones en la administración de medicamentos citostáticos. La administración de citostáticos tiene que estar restringida a aquellos departamentos en los que el personal sanitario esté adiestrado, tenga una experiencia suficiente en el manejo de estos medicamentos y conozca las medidas de actuación en caso de derrames, roturas o cualquier otro incidente.

Administración intravenosa. Cuando se va a administrar por vía intravenosa un medicamento citostático, el personal sanitario debe utilizar guantes de látex, análogos a los utilizados en la preparación de estos medicamentos, sin olvidar el lavado de manos antes y después de su uso. El mayor riesgo de exposición se presenta en los procesos de conexión y desconexión de los sistemas intravenosos.

Antes de administrar la solución de medicamento citostático, se colocará un paño absorbente (plastificado por su parte interior) alrededor de la vía de administración del citostático, para evitar la posible contaminación de ropa o mobiliario.

Durante la administración i.v. se adoptarán las medidas necesarias para prevenir la extravasación.

Técnica de administración intravenosa:

- La expulsión de posibles burbujas de la jeringa se realizará colocando una gasa estéril impregnada de alcohol 70°.
- Al seleccionar el lugar de infusión, aunque no existe completo acuerdo, se recomienda el siguiente orden

de preferencia: antebrazo > dorso de las manos > muñecas > fosa antecubital.

- Utilizar una infusión corta cuando el medicamento se administre en inyección i.v. directa. Administrar lentamente.
- Comprobar la integridad de la vena y el flujo, así como la adecuada colocación del catéter y aguja. Ante cualquier anomalía, seleccionar otro lugar.
- Al finalizar la administración del citostático, lavar el equipo y la vena con suero de la infusión.

Administración oral. La administración de dosis orales de medicamentos citostáticos, debe procurar ajustarse a unidades completas (comprimidos, grageas y/o cápsulas). Si no fuera posible, la dosis debería prepararse en forma de suspensión, disgregando el comprimido, gragea o cápsula en un líquido.

Si la suspensión no fuera posible y hubiera que fraccionar el comprimido, introduciremos éste en una bolsa de plástico para allí proceder a cortarlo.

Siempre que sea necesario, se utilizarán guantes para evitar el contacto directo con los comprimidos o cápsulas.

Las suspensiones deben administrarse en vaso o preferiblemente con jeringa. Esta tiene la ventaja de que se pone dentro de la boca y así se minimiza la posibilidad de derrames.

Prevención y tratamiento de la extravasación de citostáticos

Se define extravasación como la salida de líquido intravenoso hacia el espacio perivascular. La incidencia de extravasaciones de agentes antineoplásicos, durante la administración intravenosa, se sitúa entre el 0,1 y el 6 % de los pacientes.

Identificación de la extravasación. La identificación de la extravasación debe ser lo más precoz posible. Se puede sospechar una posible extravasación, cuando desaparece el retorno venoso de sangre, disminuye el flujo de la perfusión ante la presencia de hinchazón o eritema en torno al punto de la punción venosa o cuando el paciente refiera dolor, escozor o sensación de quemazón.

La comprobación de la sospecha puede hacerse mediante la aspiración con una jeringa a través de la cánula. Si no sale sangre, con toda seguridad estaremos frente a una extravasación, aunque aún cuando

aparezca sangre se deberá continuar la comprobación poniendo un torniquete próximo y por encima del lugar de la punción, con lo que se detendrá el retorno venoso y disminuirá la velocidad de goteo, en el caso de que la cánula se encuentre en el interior del vaso.

Precauciones y tratamiento de la extravasación. Las recomendaciones de tratamiento son empíricas, generalmente basadas en modelos experimentales animales, en un número reducido de casos clínicos o en recomendaciones del fabricante.

La rapidez en la instauración del tratamiento de la extravasación es decisiva para que sea eficaz. La diferenciación precoz entre el efecto irritante (flebitis), vesicante (extravasación) o de hipersensibilidad, que es fundamental para adoptar las medidas apropiadas, plantea dificultades prácticas, ya que en todas las formas de toxicidad local pueden presentarse síntomas comunes (ej. dolor) y un mismo citostático puede dar lugar a varios tipos de toxicidad local (ej. las antraciclinas se asocian a extravasación y a reacciones de hipersensibilidad).

Al no haberse establecido un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos, la atención se centra en la prevención de la extravasación, ya que han sido identificados los posibles factores de riesgo y se han propuesto medidas preventivas.

Factores de riesgo frente a la extravasación

Relacionados con el paciente:

- Pacientes que no pueden comunicar la sensación de dolor que se produce durante la extravasación.
- Pacientes ancianos (mayor fragilidad vascular).
- Pacientes con historia de enfermedades vasculares periféricas, diabetes, síndrome de Raynaud.
- Pacientes que han recibido previamente radioterapia en la zona de punción o quimioterapia.
- Pacientes sometidos a terapia intravenosa previa, de larga duración.

La extravasación es más frecuente en pacientes neoplásicos, debido a que suelen presentar venopunciones múltiples, flebitis (limita los sitios de acceso venoso), linfedema (por cirugía previa) y debilidad generalizada.

Relacionados con el medicamento: la magnitud del daño hístico se relaciona con la naturaleza del medicamento extravasado (vesicante, irritante, no vesicante ni irritante), la cantidad y concentración del medicamento extravasado, el tiempo de exposición, el

volumen infiltrado en los tejidos, el sitio de infiltración y posiblemente, el control posterior por parte del profesional sanitario.

Las lesiones que pueden provocar pueden variar, desde una ligera irritación local, hasta dolor severo, necrosis tisular, ulceración cutánea e invasión de estructuras profundas, tales como tendones.

En función de su agresividad tisular los citostáticos pueden clasificarse en:

- No vesicantes ni irritantes.
- Irritantes: capaces de producir dolor o inflamación local tras su extravasación.
- Vesicantes: capaces de producir ulceración local tras su extravasación.

No existe unanimidad entre los diversos autores a la hora de clasificar los diferentes antineoplásicos en los 3 grupos, por ello, se han clasificado según la reacción que aparece contemplada con mayor frecuencia en la bibliografía. Hay que tener en cuenta que las concentraciones elevadas de citostáticos no vesicantes pueden ser agresivas o irritantes.

Relacionados con la técnica de administración:

- Personal mal adiestrado.
- Elección inapropiada de la cánula intravenosa utilizada.
- Localización inadecuada de la punción.
- Utilización de sistemas automáticos de perfusión (excepto bombas de presión reducida). Si se produce extravasación, el sistema continuará inyectando el medicamento a la misma velocidad que lo hacía en el vaso.

Prevención de la extravasación. A la hora de administrar los medicamentos citostáticos a los pacientes y con el fin principal de evitar que se produzca una extravasación, se han de tomar las siguientes precauciones:

- Ejecución por personal de experiencia: debe conocer los medicamentos que utiliza (su manejo, efectos tóxicos) y mantener una vigilancia cuidadosa para detectar la aparición de signos sospechosos (falta de retorno venoso, inflamación, etcétera).
- Solicitar la colaboración del paciente para que refiera cualquier síntoma de extravasación (dolor, escozor, sensación de quemazón).
- Seleccionar correctamente el lugar de punción. Se debe elegir un vaso con gran flujo, que permita una dilución rápida. El lugar más idóneo es el antebrazo,

pues en la medida de lo posible, se debe evitar los vasos de la muñeca y el dorso de la mano y las zonas en las que se puedan afectar estructuras más especializadas. En la fosa antecubital es más difícil la detección de extravasación, en caso de producirse y es por ello la zona menos aconsejable.

No se recomiendan tampoco las venas de extremidades inferiores (por el riesgo de aparición de tromboflebitis), venas con problemas vasculares y aquellas en las que se han hecho múltiples intentos de punción.

- Elección correcta de la cánula, aguja y catéter. No debe pincharse directamente con la aguja.

Las cánulas metálicas se utilizarán sólo para perfusiones cortas, mientras que en perfusiones largas deben usarse catéteres plásticos de pequeño calibre por su menor riesgo de perforación de la vena.

Para medicamentos vesicantes o si se tiene previsto la administración de perfusiones de medicamentos citostáticos durante un largo periodo de tiempo (ejemplo perfusión continua ambulatoria de 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorectal) se recomienda el uso de una vía central.

Técnica de administración

- Tras insertar la aguja en la vena, se sujetará con un esparadrapo, evitando tapar el lugar de inyección. Se comprobará la integridad y el flujo de la vena, administrando 5-10 mL de suero fisiológico, suero glucosado al 5 % (u otra solución compatible con el medicamento) y se extraerá una pequeña cantidad de sangre.
- La administración del medicamento se efectuará despacio, sin utilizar una presión excesiva, con un flujo de 5 mL/min durante aproximadamente 3 a 7 min.
- Durante la administración directa, se extraerá sangre cada 1-2 mL para comprobar la adecuada colocación de la aguja.
- Se preguntará repetidamente al paciente si tiene algún dolor o sensación de ardor en la zona de administración.
- Cuando se haya terminado la infusión del antineoplásico, pasar 10-20 mL de suero fisiológico o glucosado al 5 %, para lavar el conducto o la vena.
- Si hay que administrar más de un medicamento citostático, el procedimiento de actuación podría ser el siguiente:

- Administrar primero los no vesicantes. En caso de que todos sean vesicantes, administrar primero el de menos concentrado. En el caso de carmustina o dacarbazina, deberían administrarse de últimos, ya que pueden causar dolor e irritación.
- Comprobar, antes de cada administración, la integridad de la vena.
- Lavar entre las administraciones de cada medicamento con 3-5 mL de suero fisiológico o glucosado al 5 %, para evitar posibles interacciones entre los diferentes medicamentos y al final de la administración antes de sacar la aguja.
- Al final, sacar la aguja y presionar el lugar de administración durante unos segundos.

Tratamiento de la extravasación. El protocolo de actuación ante una extravasación de medicamentos citostáticos puede ser el indicado a continuación:

- Hay que detener inmediatamente la administración de citostáticos, para evitar que continúe la extravasación.
- Se retirará el equipo de infusión, pero no la vía.
- Se extraerán 3-5 mL de líquido a través del catéter, para intentar eliminar una parte del medicamento extravasado. Esta maniobra es muy controvertida y muchos autores la desaconsejan, pues es muy dolorosa y poco efectiva. Si se han formado ampollas que contengan medicamento, sí se aconseja aspirar el contenido de las mismas.
- Se identificará la extravasación: marcar los bordes del área que se sospecha afectada.
- Si es posible, se diluirá el medicamento dentro del área infiltrada, administrando a través de la vía de perfusión, 5-10 mL de suero fisiológico.
- Si procede, se utilizarán medidas específicas de tratamiento de la extravasación (administración de antídotos a través del catéter, de forma subcutánea o vía tópica).
- Aplicar frío (se aplicarán bolsas o compresas de frío seco, a ser posible flexibles y sin congelar, evitando presionar la zona) o calor (se emplearán bolsas o compresas de calor seco, nunca calor húmedo que podría macerar la zona, evitando presionar), según proceda.
- Aplicar localmente pomada de hidrocortisona al 1 %, sobre la zona afectada, cada 12 h mientras persista el eritema. También se pueden inyectar 50-100 mg

de hidrocortisona o 4 mg de dexametasona para reducir la inflamación.

- Tras estas medidas, se retirará el catéter y/o la aguja de administración.
- Se limpiará la zona con povidona yodada al 10 %.
- Se recomendará al paciente que procure mantener elevada la extremidad afectada, a una altura superior a la del corazón, para mejorar el retorno venoso.
- No se deben aplicar vendajes compresivos en la zona extravasada.
- Si persiste el dolor después de 48 h, deberá consultarlo al especialista.
- En caso necesario, se valorará la cirugía reparadora.

Proceso de atención en enfermería (PAE)

Valoración

- Verificar que se haya realizado control hematológico y de la función renal, para valorar si el paciente está apto para recibir el tratamiento.
- Interrogar al paciente sobre la existencia de infecciones intercurrentes (estados gripales, por ejemplo).
- Indagar sobre el conocimiento que tiene el paciente sobre su enfermedad y el tratamiento que se le va a aplicar.
- Evaluar estado de hidratación.
- Brindar apoyo psicológico, preparando al paciente antes de comenzar el tratamiento.
- Valorar dificultades para la vía de administración.

Intervención

- Canalizar la vena seleccionada, si la vía a utilizar es la endovenosa.
- Preparar el medicamento, cumpliendo con todas las normas de asepsia y antisepsia, teniendo en cuenta que estos pacientes generalmente se encuentran inmunodeprimidos.
- Cumplir con todas las medidas de protección durante la preparación del medicamento.
- Cambiar guantes y bata, en caso de derrame del medicamento y proceder a limpiar, según lo establecido para el producto.
- Proteger de la luz los frascos que contengan medicamentos fotosensibles.
- Administrar el medicamento a la dosis y horario establecidos.
- Garantizar la permeabilidad de la vena canalizada, evitando así la extravasación del medicamento y el daño tisular.

- Administrar lentamente si se utiliza la vía endovenosa directa, evaluando la aparición de cualquier cambio en el paciente.
- Mantener vigilancia sobre los parámetros vitales del paciente.
- Preparar y administrar antieméticos, según indicación médica, manteniendo estrecha vigilancia sobre el estado de hidratación del paciente en caso de vómitos.
- Detener la administración del medicamento en caso de extravasación, sin retirar la aguja o trocar, extraer sangre para retirar parte del medicamento extravasado y, en caso de formación de ampolla, extraer la máxima cantidad de líquido de la misma. Posteriormente, aplicar medidas específicas según el producto (por ejemplo: uso de antídotos, aplicación de frío o calor).
- Administrar de 100 a 200 cc de solución isotónica (suero salino fisiológico al 0,9 % o dextrosa al 5 %) al finalizar el tratamiento, con el objetivo de dejar la vena libre de restos de medicamento.
- Retirar la aguja y presionar durante unos segundos el lugar de administración, al finalizar el tratamiento.

Educación paciente/familia

- Brindar toda la información sobre el tratamiento que el paciente o sus familiares necesiten o deseen saber.
- Señalar los efectos adversos que pudieran aparecer a corto o largo plazo y que deben informar al médico.
- Orientar que durante la administración endovenosa, el paciente debe avisar si siente dolor o ardor en la zona de administración.
- Alertar sobre la necesidad de no abandonar el tratamiento.

Evaluación

- Evaluar la aparición de efectos adversos.
- Verificar que se realicen los chequeos periódicos.
- Vigilar el estado del paciente.
- Modificar el plan de acciones de enfermería para el cuidado del paciente, según las alteraciones que se vayan presentando en el mismo.

Bibliografía

Chabner, B., Ryan, D., Paz-Ares, L. (2003): Fármacos antineoplásicos. En Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; pp. 1405-76.

Chu, E., Sartorelli, A.C. (2007): Cancer Chemotherapy. En Basic & Clinical Pharmacology. Katzung, B.G. Ed. 10^{ma}. Ed., McGraw Hill-Lange, pp. 898-930.

Cuña Estévez, B. y cols. (1986): Manejo de medicamentos citostáticos. Asociación española de Farmacéuticos de Hospitales, 1^{ra} Edición, Madrid.

Extravasación de citostáticos: actuación frente a nuevos medicamentos. Farm Clin 1994; 11 (8).

Extravasación de citostáticos: la necesidad de disponer de un kit para una actuación inmediata. Farm Clin 1993; 10 (5): 416-21.

Formulario Nacional de Medicamentos en Cuba. 2da edición, 2006.

González García, M.I. (2003): Protocolos de vigilancia sanitaria específica. Agentes citostáticos. Grupo de trabajo de salud laboral de la comisión de salud pública del consejo interterritorial del sistema nacional de salud.

Manejo de productos citostáticos (1995): Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

Martínez, M.T., García, F., Hernández, M.J., Garrigós, J.A.: Los citostáticos. Enfermería Global N° 1, Noviembre 2002. Fecha de acceso: 23 Marzo 2006. Disponible en: www.um.es/eglobal/.

Nuevos tratamientos de la extravasación de citostáticos: protocolo de actuación. Farm Clin 1992; 9 (10): 900-4.

Anexo. Citostáticos disponibles en Cuba.

Nombre	Presentación
Busulfán	Tab. 25 mg
Carmustina	Bbo. 100 mg
Ciclofosfamida	Tab. 50 mg Bbos. 200 mg y 1 g
Clorambucil	Tab. 2 mg
Dacarbazina	Bbo. 200 mg
Ifosfamida	Bbo. 1 g
Melfalán	Tab. 2 mg
Mitomycin C	Bbos. 2 y 5 mg
Procarbazona	Cap. 50 mg
Carboplatino	Bbos. 150 y 450 mg
Cisplatino	Bbos. 10 y 50 mg
Oxaliplatino	Bbos. 50 y 100 mg
Etopósido	Bbo. 100 mg
Actinomicina D	Bbo. 500 mg
Bleomicina	Bbo. 15 mg
Daunorubicina	Bbo. 20 mg
Doxorubicina	Bbos. 10 y 50 mg
Idarubicina	Bbos. 5 y 10 mg
Mitoxantrone	Bbo. 10 mg
Tenipósido	Amp. 50 mg
Docetaxel	Bbo. 80 mg
Paclitaxel	Bbos. 100 y 300 mg
Vinblastina	Bbo. 10 mg
Vincristina	Bbo. 1 mg
Vindesina	Bbo. 5 mg
Vinorelbina	Bbos. 10 y 50 mg
Capecitabina	Tab. 500 mg
Citosina arabinósido	Bbos. 100 y 500 mg
Fluorouracilo	Bbo. 500 mg
Hidroxiurea	Cap. 500 mg
Mercaptopurina	Tab. 50 mg
Metotrexato	Tab. 2,5 mg y Bbos. 50 y 500 mg
Asparaginasa	Bbo. 5000 U
Imatinib	Cap. 100 y 400 mg

Fuente: Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba. 2006

Índice alfabético

Nota: El número de página indica dónde aparece la mayor información, en el texto, cuadro, tabla o figura. La relación con el Proceso de atención en enfermería, por fármaco o grupo de fármacos, se indica como PAE

A

Absorción/ 24

factores que condicionan la/ 24

Acarbosa (inhibidor de la -glucosidasa)/ 335

Acetilcisteína (ver N-Acetil-cisteína)

Aciclovir/ 130, 131, 132

Ácido acetilsalicílico/ 48, 179, 182 (ver aspirina)

Ácido aminocaproico/ 282

Ácido fólico/ 271

PAE/ 272

Ácido mefenámico/ 179, 181

Ácido nalidíxico/ 99, 113 (ver quinolonas)

Ácido nicotínico/ 249

PAE/ 250

Ácido paraaminosalicílico (PAS)/ 125

Ácido undecilénico (micocilén)/ 158

Ácido valproico (valproato)/ 386, 387, 388, 394
(ver antiepilépticos)

Aclaramiento/ 29

Acontecimiento o experiencia adversa/ 53

Adenosina/ 261

Adicción/ 65

Adrenalina/ 33, 42, 286 (ver neurotransmisión
adrenérgica)

Agentes con actividad anticolinérgica
(antiparkinsonianos)/ 379, 383

PAE 383

Agentes con actividad prodopaminérgica
(antiparkinsonianos)/ 379

PAE/ 380

Agentes trombolíticos/ 281

PAE/ 282

Agonista/ 21

Agonistas adrenérgicos/ (ver fármacos que
afectan la transmisión simpática)

Agonistas beta-2 adrenérgicos (en el asma)/ 286
PAE/ 289

Agonistas dopaminérgicos/ 381

Agonistas nicotínicos/ 41

Agonistas muscarínicos/ 41

Albendazol/ 169, 171

Alfentanilo/ 183

Alilaminas (ver terbinafina)

Alopurinol/ 188

PAE/ 189

Alprazolam/ 352, 355

Alteplasa/ 282 (ver agentes trombolíticos)

Amantadina/ 131, 136, 192, 382

PAE/ 137

Ambroxol/ 302

Amebicidas/ 172-177 (ver fármacos
antiprotozoarios)

Amikacina/ 102, 113 (ver aminoglucósidos)

Aminofilina/ 290

Aminoglucósidos/ 101, 113

PAE/ 102

Amiodarona/ 210, 263 (ver antiarrítmicos)

Amitriptilina/ 43, 361, 379

Amlodipina/ 211, 244

Amoxicilina/ 313, 314 (ver betalactámicos)

Analgésicos opioides o hipnoanalgésicos/ 183
PAE/ 186

Analgésicos/ 179 (ver fármacos para el
tratamiento del dolor)

Análogos de las prostaglandinas/ 312

Andrógenos/ 341, 435

PAE/ 342

Anestésicos generales/ 400

PAE/ 406

Anestésicos inhalados/ 400

Anestésicos intravenosos/ 402

Anfetamina/ 38, 373

Anfotericina B/ 148

PAE/ 149

Angina de pecho/ 230

Angiotensina II/ 48

Ansiolíticos y sedantes/ 191, 352-355 (ver
benzodiazepinas)

PAE/ 355

Antagonista/ 21

Antagonistas adrenérgicos (ver fármacos que
afectan la transmisión simpática)

Antagonistas de la neurona adrenérgica/ 225

Antagonistas de los receptores H₂/ 43, 305
 Antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)/ 192
 Antagonistas muscarínicos/ 41, 308, 379
 Antagonistas nicotínicos/ 41
 Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)/ 209, 215
 Antiagregantes plaquetarios/ 232, 280
 PAE/ 281
 Antiandrógenos/ 342, 435
 PAE/ 343
 Antianémicos/ 267
 Antiarrítmicos/ 258 (ver fármacos antiarrítmicos)
 PAE/ 265
 Antiasmáticos (fármacos antiasmáticos)/ 285
 Antibiótico/ 95
 Anticoagulantes/ 272, 342 (ver grupos específicos)
 Anticoagulantes orales/ 198, 278
 hemorragia por/ 280
 PAE/ 280
 Anticoagulantes parenterales (ver heparina)
 Anticolinérgicos en el asma/ 293
 PAE/ 293
 Anticolinesterásicos (anti-AchE)/ 42, 43
 Anticonceptivos hormonales/ 346
 PAE/ 348
 Anticonvulsivantes/ 191 (ver fármacos para desórdenes convulsivos)
 Antidepresivos/ 190, 354, 356-361
 PAE/ 362
 Antidepresivos tricíclicos/ 39
 Antidiarreicos/ 317
 PAE/ 319
 Antieméticos/ 315
 PAE/ 319
 Antiepilépticos nuevos/ 396
 Antiepilépticos/ 386 (ver fármacos para desórdenes convulsivos)
 PAE/ 397
 Antiestrógenos/ 345, 435
 PAE/ 346
 Antigotosos y uricosúricos/ 187
 PAE/ 188
 Antihelmínticos/ 167
 PAE/ 171
 Antiherpesvirus/ 130
 PAE/ 133
 Antihistamínicos (H₁)/ 45, 46
 Antiinflamatorios en el asma/ 293-295
 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)/ 47-48, 179

 PAE/ 183
 Antileprosos (ver tratamiento de la lepra)
 Antimicóticos (fármacos)/ 146
 clasificación de los/ 147
 estrategia terapéutica/ 158
 Antimicrobianos/ 90
 clasificación de los/ 92
 clasificación según espectro/ 94
 Antipalúdicos/ 160
 clasificación de los/ 161
 PAE/ 166
 Antiparkinsonianos (ver fármacos en la enfermedad de Parkinson)
 Antipiréticos/ 180
 Antiprogéstágenos/ 346
 Antiprotozoarios/ 172 (ver también antipalúdicos)
 PAE/ 177
 Antipsicóticos/ 365-372
 atípicos/ 366
 PAE/ 370
 Antirretrovirales y SIDA/ 139, 141
 clasificación de los/ 140
 estrategia terapéutica/ 142
 PAE/ 141
 Antisépticos y desinfectantes/ 91
 Antituberculosos/ 115
 esquema de tratamiento en Cuba/ 118
 Antitusígenos/ 300
 Antitusígenos, mucolíticos y expectorantes/ 300-302
 PAE/ 302
 Antitusivos (ver antitusígenos)
 Antiulcerosos (ver fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la secreción de ácido clorhídrico)
 Artemisina/ 162
 Aspirina/ 24, 48, 232, 254, 281, 310, 338, 339, 367, 368 (ver ácido acetilsalicílico)
 Atenolol/ 210, 216, 219
 Atovacuona/ 174
 Atropina/ 42, 45, 293, 308, 317
 Azitromicina/ 108, 113 (ver macrólidos)
 Azoles/ 151 (ver fármacos individuales)
 PAE/ 154

B

Bactericida (concepto)/ 95
 Bacteriostático (concepto)/ 95
 Beclometasona/ 287, 297

