Manual de farmacología 6

básica y clínica

Pierre Mitchel Aristil Chéry

Mc Graw Hill Education

Manual de farmacología básica y clínica

Manual de farmacología básica y clínica

SEXTA EDICIÓN

Pierre Mitchel Aristil Chéry

Coordinador del Área de Ciencias Clínicas de la Facultad de Medicina
de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP)
Profesor de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina, UPAEP
Coordinador y profesor asociado del Programa Nacional de Actualización
y Desarrollo Académico para el Médico General (Pronadameg),
capítulo Puebla
Coordinador de la Clínica de Prediálisis en el Hospital de Especialidades
del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP)

Mc Graw Hill Education

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor sponsor: Emilio Salas Castillo
Editor de desarrollo: Héctor F. Guerrero Aguilar
Supervisora de producción: Ángela Salas Cañada

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

MANUAL DE FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

Mc Graw Hill Education

DERECHOS RESERVADOS © 2013, 2010, respecto a la segunda edición por
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. No. 736

ISBN: 978-607-15-0911-6

2345678901 2456789013

Impreso en México
Impreso por Programas Educativos S.A. de C.V.

Printed in Mexico
Printed by Programas Educativos S.A. de C.V.

En hommage à mon cher pays Haïti
et
en mémoire des victimes du séisme du 12 janvier 2010

Prólogo

El arte de curar. Ése es el gran motivo del médico desde siempre. Gracias al desarrollo científico que hemos visto en las últimas décadas, el arsenal terapéutico con el que contamos los médicos se ha incrementado de manera que en el pasado habría sido inimaginable, pero aún más, la intención de una medicina basada en el conocimiento científico se ha hecho una realidad. Sin embargo, la explosión del conocimiento y su rápida integración a la práctica médica dificulta a la memoria mantenerse al día, por lo que es necesario desarrollar sistemas que nos permitan tener un panorama general y al mismo tiempo sean útiles para orientar nuestra indagación más profunda en campos cada vez más especializados. Tal es el objetivo que cumple este manual, mismo que se orienta a la utilización de los fármacos con la mirada del médico, sin obviar el objeto de conocimiento del farmacólogo. Esta característica es la que lo hace particularmente útil a los estudiantes del área de la salud, pues les brinda una visión general del uso científico de los fármacos y les brinda el estímulo que requieren para ahondar en los fundamentos del conocimiento farmacológico.

Agradezco la invitación que me hiciera el Dr. Pierre Mitchel Aristil para prologar su manual, mismo que ha recibido una amplia aceptación entre los estudiantes de medicina, odontología y enfermería, lo cual ha dado pie a la revisión y actualización en esta sexta edición. Este texto se convierte en una herramienta útil de fácil acceso a los estudiosos y, sin duda, favorece también la labor del profesor, quien al incorporarlo a su práctica puede focalizar su tarea de desarrollar en sus alumnos la curiosidad científica y una apreciación justa de la bondad de los fármacos cuando son utilizados de manera responsable. Al mismo tiempo, les ofrece la oportunidad de conocer las interacciones benéficas o peligrosas que se pueden desencadenar ante el uso empírico o el desconocimiento sistémico de su acción.

Es un texto ágil y de fácil lectura, con la profundidad suficiente para permitir al lector establecer relaciones con la información de otras áreas del conocimiento que integran la ciencia básica con la práctica clínica, que lo hacen un buen ejemplo de programa integrador.

La competencia curativa del médico es, sin duda, más compleja que el uso adecuado y oportuno de las drogas, pero éstas son su mejor aliado. Espero que el lector encuentre la información suficiente y útil para orientarle en su formación como médico.

Dr. Octavio Castillo y López
Ex Presidente del Consejo Mexicano
para la Acreditación de la Educación Médica
Asesor de Salud de la Rectoría, UPAEP

Introducción

Desde tiempos remotos, la enfermedad ha sido una preocupación central y tema obligado de las especulaciones filosóficas y de las rogativas de los creyentes. Superada esta etapa mágica, surgieron la fisiología, la física, la química, la biología y la patología racional, las cuales conjugaron sus esfuerzos y los resultados obtenidos fueron impresionantes. Desde Edward Jenner, Louis Pasteur, Robert Koch, hasta Joseph Lister y un puñado más, los padecimientos han estado cada vez más bajo dominio humano. En un sentido más amplio, el ser humano, desde siempre, ha luchado por una vida libre de enfermedades, llena de salud y, por tanto, de felicidad.

Debido a la importancia que tiene esta lucha en la consulta médica cotidiana y en la formación de estudiantes de medicina, de odontología y de enfermería, decidí escribir este libro que es una respuesta a mis dudas personales sobre el tratamiento de las enfermedades.

En este manual se exponen los conocimientos fundamentales y los datos más recientes acerca de la farmacología. Por ello puede ser de gran utilidad no sólo para médicos, alumnos de medicina, de odontología y de enfermería, sino además para maestros, instructores de primeros auxilios y de los Servicios Sociales de Salubridad, así como para otras personas que tengan un interés general por las labores en los hospitales. Con este propósito, empleamos un estilo sencillo y a la vez moderno; redactamos un texto que se adapta a los programas de Farmacología de las diversas facultades de medicina de América del Norte y de América Latina.

Este libro es la culminación de investigaciones constantes en la Facultad de Farmacología y de Medicina de la Universidad de Montreal y en los hospitales Ste-Justine, Notre-Dame, St-Luc y Maisonneuve-Rosemont de Montreal, Canadá, así como experiencias personales adquiridas en México al ser integrante del cuerpo docente del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP).

Esta obra contiene 36 capítulos. El capítulo 1 presenta una visión global acerca de la farmacología, la cual incluye definición, desarrollo histórico y los diferentes campos de trabajo, por lo que cabría considerarlo como un resumen del libro.

La farmacocinética (lo que el organismo ejerce sobre los medicamentos) es analizada en forma detallada en el capítulo 2, donde se explican los mecanismos por los cuales las drogas cruzan las diferentes barreras del organismo, así como las propiedades físicas y químicas tanto de las membranas como de los fármacos.

En el capítulo 3 se ofrece una descripción de la farmacodinamia, que es todo aquello que los fármacos ejercen sobre el organismo, incluyendo información sobre los efectos fisiológicos, bioquímicos y los mecanismos de acción de los medicamentos y algunos conceptos básicos de la farmacología que son esenciales para una mejor comprensión del libro.

En el capítulo 4 son consideradas las diferentes vías de administración de los medicamentos, exponiendo las ventajas y desventajas de cada una de ellas.

El capítulo 5 aborda la posología, el rubro tocante a las dosis de los medicamentos, además de que considera las normas para elaborar una prescripción correcta.

En los 31 capítulos restantes el lector encontrará una exposición sobre los fármacos de uso común en la consulta médica diaria, incluyendo su farmacodinamia, farmacocinética, indicación, dosis, presentación, reacciones adversas y contraindicaciones.

Ahora que este libro está a disposición de nuestros lectores, espero haber cumplido con el objetivo inicial, a saber: proporcionar una exposición clara, concisa y actualizada sobre el área de la Farmacología. Si al leer este manual algún colega médico adquiere o recuerda los conceptos básicos de la farmacología y éstos le son útiles, todo el esfuerzo realizado en esta empresa habrá satisfecho su propósito.

Dr. Pierre Mitchel Aristil Chéry

Dedicatoria

Dedico este libro muy especialmente…

A mi esposa Gladis y a mi hija Sherly

Agradecimientos

Quiero agradecer a Dios por la oportunidad de poder compartir con los demás lo que he aprendido.

A mis padres, Christian y Jeannette, por haberme guiado en el camino de la vida.

A mi esposa y a mi hija, por su constante apoyo y comprensión durante el tiempo dedicado a escribir esta obra.

Al Dr. Juan Carlos Pérez García, profesor de Neurología y director del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, por su contribución en mi formación profesional.

Al Dr. Peter J. Mc Leod, Profesor de Farmacología de la Universidad de McGill y director médico del Hospital General de Montreal, Canadá, por la idea de escribir este libro.

Contenido

Prólogo vii
Introducción ix

Sección I. Principios básicos de la farmacología **1**
Capítulo 1 Introducción a la farmacología 3
Capítulo 2 Farmacocinética 7
Capítulo 3 Farmacodinamia 17
Capítulo 4 Vías de administración de los medicamentos 24
Capítulo 5 Posología 33

Sección II. Farmacología del sistema nervioso autónomo y central **37**
Capítulo 6 Farmacología del sistema nervioso autónomo 39
Capítulo 7 Fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia 50
Capítulo 8 Fármacos antipsicóticos, antidepresivos y ansiolíticos 58
Capítulo 9 Fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson 68
Capítulo 10 Analgésicos opioides y antagonistas 73

Sección III. Farmacología cardiovascular **79**
Capítulo 11 Medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial 81
Capítulo 12 Fármacos diuréticos 95
Capítulo 13 Medicamentos utilizados en la insuficiencia cardiaca 102
Capítulo 14 Fármacos antiarrítmicos 111
Capítulo 15 Medicamentos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho 119

Sección IV. Farmacología endocrina **123**
Capítulo 16 Hipoglucemiantes orales e insulina 125
Capítulo 17 Fármacos hipolipemiantes 138
Capítulo 18 Fármacos tiroideos y antitiroideos 146
Capítulo 19 Fármacos que intervienen en la homeostasis de calcio y fósforo 155

Sección V. Farmacología gastrointestinal **159**
Capítulo 20 Fármacos utilizados para el control de la acidez gástrica y de la enfermedad acidopéptica 161
Capítulo 21 Fármacos utilizados en los trastornos de la motilidad 170

Sección VI. Farmacoterapia de la inflamación, fiebre y alergias **179**
Capítulo 22 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos 181
Capítulo 23 Analgésicos antipiréticos 191
Capítulo 24 Fármacos antihistamínicos 195

Sección VII. Quimioterapia de las enfermedades parasitarias y microbianas **201**
Capítulo 25 Fármacos antiparasitarios 203
Capítulo 26 Fármacos antimicóticos 211
Capítulo 27 Fármacos antivirales 219
Capítulo 28 Fármacos antibacterianos 227
Capítulo 29 Fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis 245

Sección VIII. Temas especiales **251**
Capítulo 30 Fármacos utilizados en el tratamiento del asma 253
Capítulo 31 Anestésicos locales 261
Capítulo 32 Vitaminas como agentes terapéuticos 267
Capítulo 33 Fármacos utilizados en los trastornos de la hemostasia 273
Capítulo 34 Fármacos utilizados en el trabajo de parto 280
Capítulo 35 Fármacos antineoplásicos 285
Capítulo 36 Anestésicos generales 296

Respuestas de las autoevaluaciones 301

Bibliografía 305

Índice alfabético 311

Sección I

Principios básicos de la farmacología

CONTENIDO

Capítulo

1 Introducción a la farmacología
2 Farmacocinética
3 Farmacodinamia
4 Vías de administración de los medicamentos
5 Posología

Capítulo 1 Introducción a la farmacología

Definición de farmacología

Desde el punto de vista etimológico la palabra "farmacología" proviene de las raíces griegas: *farmacon*, que significa "droga" o "medicamento", y *logos*, "tratado" o "estudio". Desde este punto de vista, la farmacología **comprende el estudio o tratado de las drogas o medicamentos**.

La farmacología puede definirse en un sentido más amplio como el **estudio de los medicamentos que incluye su historia, origen, propiedades físicas y químicas, presentación, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación, eliminación y usos con fines terapéuticos**.

Fármaco
Es toda sustancia química que altera el funcionamiento del organismo de los seres vivos por interacciones a nivel molecular.

Desarrollo histórico de la farmacología

La historia de la farmacología es muy antigua y amplia por lo que no intentaremos realizar aquí una exposición detallada. En una forma general es factible dividir la historia de la farmacología en dos periodos: el inicial, que va desde la antigüedad hasta la Edad Media y el moderno. El **periodo inicial se caracteriza por observaciones empíricas en el empleo de medicamentos naturales sin purificar**. Es interesante que entre los ingredientes que se utilizaban se encontraran sustancias tan extrañas como la grasa de hipopótamo y la bilis de buey. Los antiguos egipcios conocían los efectos del aceite de ricino, los árabes empleaban tanto el opio como el sen y, en épocas más recientes, los campesinos conocían los efectos de la digital sobre el edema. Las tribus salvajes en zonas muy distantes supieron de los efectos de algunos venenos como curare, veratrina, ouabaína y nuez vómica, que emplearon para emponzoñar sus flechas y lanzas para paralizar o matar a sus víctimas, animales u hombres. El hombre primitivo también conoció los efectos benéficos de muchos medicamentos, aún en uso. Quizá el más importante de ellos fue el látex de la cápsula de la adormidera, del cual se extrajo el opio, que aún se emplea para aliviar el dolor. No obstante, en ese tiempo el uso de los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades permaneció casi totalmente empírico y a menudo se dirigía de manera errónea.

La experimentación con estas sustancias sentó las bases del comienzo de la medicina, pues con algunos de los medicamentos los pacientes en verdad se recuperaban. Al combinar la información obtenida de estas fuentes y al no haber duda alguna de otras, con sus propias observaciones de los efectos de algunas hierbas, otras plantas y productos animales, el hombre primitivo descubrió la utilidad real de muchas sustancias usadas en la

medicina de nuestros días. El empleo de las drogas ha sido tan frecuente en toda la historia, que sir William Osler afirmaba en 1894, con cierta razón, que "el hombre tiene un deseo innato de medicina".

En contraste con el periodo inicial, la **farmacología moderna se basa en investigaciones experimentales sobre lugar y modo de acción de las drogas**. Tales investigaciones han permitido disponer de medicamentos tan útiles como la adrenalina y la ergonovina. Los primeros estudios de este tipo se realizaron en el siglo XVIII y aumentaron de manera considerable en el XIX. El nombre de Oswald Schiedeberg (1838-1921) suele asociarse con el desarrollo de la farmacología moderna. Este campo de trabajo aumentó bastante al evolucionar la química orgánica, la fisiología y la patología, las cuales proporcionaron nuevas armas y nuevos agentes terapéuticos.

De modo reciente la farmacología se ha beneficiado del crecimiento impresionante de otras ciencias básicas y, a su vez, ha contribuido al desarrollo de las mismas.

Subdivisiones de la farmacología y disciplinas relacionadas

Existen varios campos de estudio que pueden considerarse subdivisiones de la farmacología o de las disciplinas con ella relacionadas:

Farmacocinética. Estudia la absorción, la distribución, la biotransformación y la eliminación de las drogas. Es todo lo que el organismo ejerce sobre las drogas.

Farmacodinamia. Es el estudio de los efectos bioquímicos, fisiológicos y los mecanismos de acción de los fármacos. Es todo lo que los fármacos ejercen sobre el organismo.

Farmacognosia. Estudia el origen, caracteres, estructura anatómica y química de las drogas naturales.

Farmacotecnia. Tiene que ver con la preparación y distribución de las drogas.

Farmacoterapia. Se ocupa del uso de fármacos destinados a evitar y tratar enfermedades.

Farmacología clínica. Estudia las acciones farmacológicas en el hombre sano y enfermo, así como la evaluación de las drogas en el tratamiento de las enfermedades.

Farmacología molecular. Estudia las interacciones del fármaco con el organismo.

Toxicología. Estudia los venenos y los efectos adversos de los medicamentos.

Farmacometría. Estudia la relación que existe entre la dosis administrada de un fármaco y la magnitud del resultado obtenido.

Dentro de las subdivisiones de la farmacología, los dos campos que más tienen interés para los médicos y para los estudiantes de medicina son la **farmacocinética** y la **farmacodinamia**, por tanto, hablaremos de ellos en una forma más detallada en los dos siguientes capítulos.

Acción farmacológica

Alude a la modificación que produce una droga en las diferentes funciones del organismo.

Efecto farmacológico

El efecto farmacológico se refiere a la manifestación de una acción farmacológica en un paciente.

Tipos de acción farmacológica

Los medicamentos administrados en el organismo actúan modificando las acciones propias de cada aparato o sistema, pero no producen nuevas funciones que el organismo no posee. Podemos clasificar las acciones farmacológicas en cinco tipos:

Estimulación. Es el aumento de la función de las células de un órgano o sistema del organismo. Un ejemplo de este tipo de acción lo constituye la cafeína que estimula el sistema nervioso.

Depresión. Es la disminución de la función de las células de un órgano o sistema del organismo. El ejemplo incluye al diazepam que deprime en forma selectiva el sistema nervioso.

Irritación. Es la estimulación violenta de las células, órgano y sistema con alteraciones de la nutrición, crecimiento y morfología de las células. Un ejemplo de ello es el yodo en forma cutánea, su aplicación continua produciría la reacción antes mencionada.

Reemplazo. Es la sustitución de una secreción que falta en el organismo por la hormona correspondiente. Un ejemplo de esta acción es la insulina ya que en el paciente diabético existe un defecto en la producción por lo que es necesario administrarla en forma exógena.

Acción antiinfecciosa. Consiste en atenuar o destruir a los microorganismos productores de infecciones en el humano. Un ejemplo de este tipo de acción lo tienen los antibióticos.

Clasificación farmacológica

Existen tres grandes grupos en los que es posible clasificar a los medicamentos, desde el punto de vista de su forma de acción:

Fármacos de acción local. Los que actúan en el sitio de aplicación, no hay penetración a la circulación. A esta variante se le denomina tópica, se ejerce sobre la piel y las mucosas.

Fármacos de acción general o sistémica. Son los que actúan en todo el organismo, hay penetración a la circulación, representan el grupo más numeroso e importante.

Fármacos de acción remota. Aquellos que se administran en un sitio determinado y producen una acción lejana.

Efectos adversos de las drogas

Incluyen una amplia variedad de reacciones tóxicas de los fármacos que pueden aparecer durante el tratamiento, de modo que este término excluye la utilización no terapéutica de sobredosis (por ejemplo, la exposición accidental o los intentos de suicidio). Los efectos adversos de las drogas se clasifican en cinco grandes grupos:

Efectos colaterales. También denominados efectos no terapéuticos, suelen aparecer después de la aplicación de dosis terapéuticas y que, en una situación determinada, son indeseables. Por ejemplo, la diarrea es un efecto colateral de muchos antibióticos orales y se debe a que los antibióticos no sólo destruyen las bacterias que infectan los tejidos, sino aquellas que normalmente habitan en la luz intestinal. Los efectos colaterales también pueden ser benéficos en determinadas circunstancias. Considere la somnolencia debida a antihistamínicos, la cual es un efecto colateral en el tratamiento de una alergia durante el día, mientras que el efecto hipnosedante resulta útil durante la noche si el paciente ha experimentado insomnio o dificultad para conciliar el sueño.

Reacción tóxica. Es la que ocurre cuando se utilizan dosis superiores de un fármaco a las que indica el margen terapéutico para un paciente determinado. La gravedad de la reacción suele relacionarse con la dosis (por ejemplo, la hemorragia por anticoagulantes orales o las convulsiones por anestésicos locales).

Idiosincrasia. Se trata de la respuesta anormal que tiene lugar en un pequeño porcentaje de pacientes expuestos a un fármaco. Las reacciones idiosincrásicas no están relacionadas con los efectos conocidos del fármaco ni tienen naturaleza alérgica. Estas reacciones están determinadas desde el punto de vista genético.

Reacción alérgica. Es una respuesta anormal que se presenta en un paciente después de la administración de una dosis normal de un fármaco. Se diferencia de la idiosincrasia en que no se produce con la primera administración de la droga porque depende de la reactividad del paciente como consecuencia de su contacto previo con el fármaco y, además, siempre implica un mecanismo inmunológico (reacción antígeno-anticuerpo).

Interacciones adversas farmacológicas. Consisten en que al utilizar dos o más fármacos de manera concomitante, uno de ellos potencia la acción de otro.

Autoevaluación

1. La historia de la farmacología se divide en:
   a) Periodo primitivo y prehispánico.
   b) Periodo inicial y moderno.
   c) Periodo empírico y precristiano.
   d) Ninguno de los anteriores.

2. La rama de la farmacología que estudia la absorción, la distribución, la biotransformación y la eliminación de las drogas se conoce como:
   a) Farmacognosia.
   b) Farmacoterapia.
   c) Farmacodinamia.
   d) Farmacocinética.

3. La modificación que produce una droga en las diferentes funciones del organismo se denomina:
   a) Acción farmacológica.
   b) Efecto farmacológico.
   c) Idiosincrasia.
   d) Efectos colaterales.

4. La estimulación violenta de las células, órgano y sistema del organismo con alteraciones en la nutrición, crecimiento y morfología, se denomina:
   a) Reemplazo.
   b) Depresión.
   c) Irritación.
   d) Estimulación.

5. La farmacología molecular estudia:
   a) El origen y la estructura anatómica de las drogas naturales.
   b) Los efectos adversos de las drogas.
   c) La preparación y la distribución de las drogas.
   d) Las interacciones de las drogas con el organismo.

6. La respuesta anormal que se presenta en un pequeño porcentaje de pacientes a un fármaco y que está determinada genéticamente se denomina:
   a) Reacción tóxica.
   b) Idiosincrasia.
   c) Reacción alérgica.
   d) Ninguna de las anteriores.

7. ¿Qué enunciado es correcto?
   a) Una droga es una sustancia que siempre se metaboliza en el hígado.
   b) Una droga es una sustancia siempre liposoluble.
   c) Una droga es una sustancia que es capaz de causar una modificación dentro del organismo de los seres vivos.
   d) Ninguna de las anteriores.

8. Los fármacos de acción remota son:
   a) Aquellos que actúan en todo el organismo.
   b) Aquellos que se administran en un sitio determinado y producen una acción lejana.
   c) Aquellos que actúan en el sitio de aplicación.
   d) Ninguno de las anteriores.

9. La respuesta anormal que se presenta en un paciente después de la administración de una dosis normal de un fármaco y que siempre implica un mecanismo inmunológico se denomina:
   a) Idiosincrasia.
   b) Reacción tóxica.
   c) Reacción alérgica.
   d) Interacción adversa farmacológica.

10. La rama de la farmacología que estudia el origen, caracteres, estructura anatómica y química de las drogas naturales se denomina:
    a) Farmacodinamia.
    b) Farmacotecnia.
    c) Farmacoterapia.
    d) Farmacognosia.

Capítulo 2 Farmacocinética

Definición

En el capítulo 1 ya se mencionó que la farmacocinética estudia la absorción, la distribución, la biotransformación y la eliminación de los fármacos; para entender estos procesos es importante estudiar **los mecanismos mediante los cuales estas sustancias cruzan las membranas, además de las propiedades físicas y químicas tanto de las membranas como de los fármacos.** Cabe mencionar que los cuatro procesos farmacocinéticos ocurren al mismo tiempo, es decir, mientras que una porción de un medicamento se está distribuyendo en el organismo otra porción se está metabolizando.

Después de la administración de un fármaco el proceso que predomina es la absorción.

Paso de las drogas a través de membranas corporales

Para que una droga llegue al lugar donde debe actuar, ha de atravesar varias membranas corporales, desde la membrana celular hasta la pared intestinal y la hematoencefálica. Estas membranas actúan como barreras biológicas que de modo selectivo, inhiben el paso de las moléculas del fármaco. Muchos estudios basados en técnicas tan variadas como la conducta osmótica de los tejidos y el microscopio electrónico, demuestran que la membrana celular está formada por una capa bimolecular lipoide principalmente de fosfolípidos y colesterol, unida en ambos lados a una capa de proteína. Su espesor es de unos 100 armstrongs (figura 2-1).

Es importante mencionar que las proteínas incluidas en la membrana celular tienen varias funciones entre las cuales sirven como **canales de iones, receptores o transportadores**, y muchas de estas proteínas son blancos para fármacos.

Debido a su **naturaleza lipoide**, la membrana celular es bastante permeable a las sustancias solubles en las grasas, es decir que permite el paso libre de estas sustancias al interior de las células. Como también la célula deja penetrar fácilmente el agua y otras sustancias pequeñas insolubles en las grasas o hidrosolubles, como la urea, se ha postulado que la membrana lipídica tiene poros o vías que permiten el paso de moléculas de pequeñas dimensiones insolubles en los lípidos.

Mecanismo de transporte de los fármacos

Los medicamentos penetran las membranas celulares mediante dos tipos de mecanismo de transportes: **pasivo** y **especializado** que comprende al transporte activo, la difusión facilitada y la pinocitosis.

Considere una breve explicación de los caracteres esenciales de estos mecanismos de transporte.

Transporte pasivo

El transporte pasivo incluye la **difusión simple** y la **filtración**.

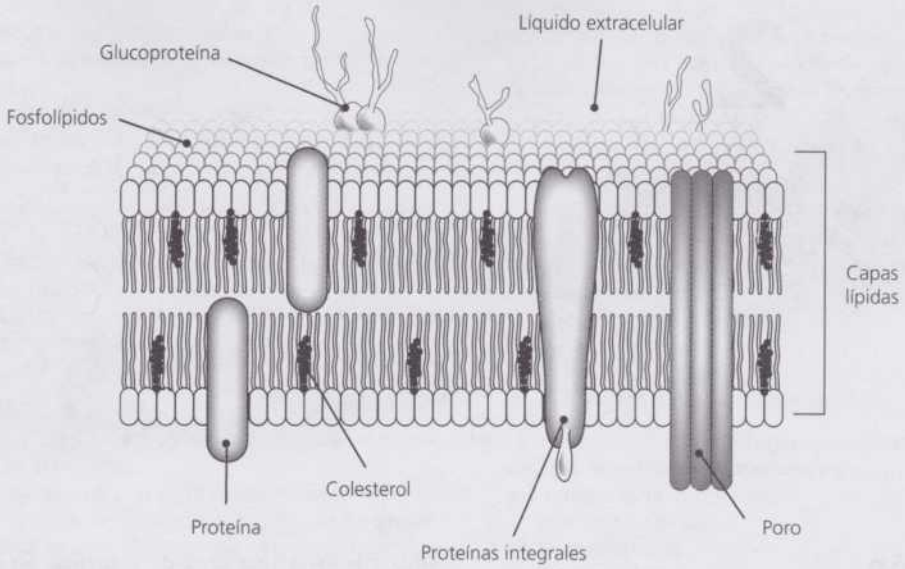

Figura 2-1. Componentes de la membrana celular.

Difusión simple

Es la **transferencia de una sustancia a través de una membrana a favor de un gradiente de concentración**. Este tipo de transporte es proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a cada lado de la misma. Tanto las **sustancias liposolubles** como las **moléculas de bajo peso molecular hidrosolubles** pueden atravesar las membranas corporales por simple difusión.

Filtración

La filtración puede definirse como el **pasaje de una sustancia a través de una membrana celular, debido a un gradiente de presión hidrostática entre ambos lados de la misma**. La membrana glomerular del riñón es un ejemplo de membrana filtrante.

Transporte especializado

Además del movimiento pasivo de muchas sustancias a través de las membranas corporales, es necesario postular procesos más complejos para explicar el paso de muchas sustancias medicamentosas como son: **transporte activo**, **difusión facilitada** y **pinocitosis**.

Transporte activo

Es el **pasaje de sustancias a través de una membrana en contra de un gradiente de concentración**. Este tipo de transporte requiere de un gasto de energía y predomina en: membranas de neuronas, plexo coroideo, células de los túbulos renales y hepatocitos.

Difusión facilitada

Es un **proceso mediado por transportadores** que se combinan de manera reversible con la molécula en la parte externa de la membrana celular, y que el complejo transportador-sustrato difunde con rapidez a través de la membrana, liberando el sustrato en la superficie interna de la membrana. Se trata de un mecanismo que no requiere energía y, en consecuencia, el movimiento de la sustancia en cuestión no se produce en contra de un gradiente de concentración.

Pinocitosis

Consiste en el **englobamiento de sustancias a través de la membrana celular** para formar pequeñas vesículas en el interior de la célula. Este proceso puede tener importancia para la captación de moléculas voluminosas.

Propiedades de los fármacos

La mayoría de las drogas son **ácidos o bases débiles** que están en solución en forma ionizada y no ionizada. Las **moléculas no ionizadas son liposolubles** y se difunden

fácilmente a través de la membrana celular. Las **moléculas ionizadas son hidrosolubles** y existen dos grupos, unas que son sustancias hidrosolubles de alto peso molecular y no pueden penetrar por la membrana lipídica, y otras que son sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular y pueden penetrar a través de la membrana lipídica por medio de los poros que contiene debido a que son moléculas de pequeños volúmenes.

Absorción

La absorción puede definirse como el **proceso por el cual una droga llega a la circulación desde su sitio de administración** (figura 2-2). Cuando los fármacos entran en el organismo a través de la mayoría de las vías de administración, deben atravesar varias membranas semipermeables antes de llegar a la circulación general, lo cual ocurre así **excepto cuando la administración del fármaco es vía intravenosa**, pues en esta última los fármacos llegan directamente a la circulación, de modo que esta vía provee absorción instantánea y completa. En general, el proceso puede ser por difusión simple o por transporte activo y las barreras para ese movimiento son, por lo regular, de naturaleza lipídica. Sin embargo, este proceso llega a ser modificado por diversos factores.

Considere a continuación una breve explicación sobre los factores que modifican la absorción.

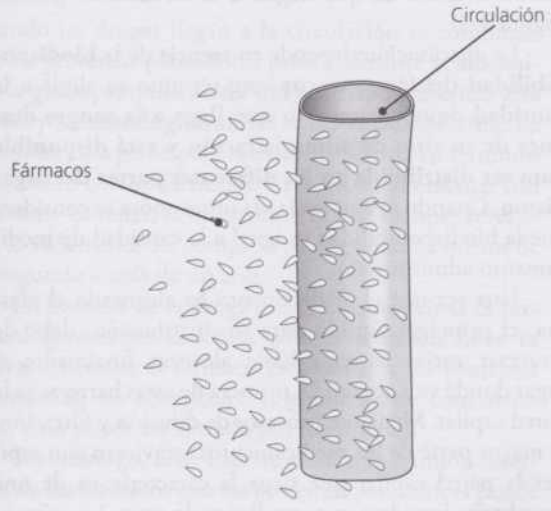

Figura 2-2. Absorción.

Factores que modifican la absorción

Los principales factores que pueden afectar o modificar la absorción son la **solubilidad de los medicamentos, la formulación, la concentración, la circulación en el sitio de absorción, el área de superficie absorbente y el tamaño de la molécula del medicamento**.

Solubilidad del producto medicamentoso

La solubilidad puede definirse como la **máxima cantidad de soluto que se disuelve en un disolvente**. Un soluto es la sustancia presente en menor cantidad, mientras que un disolvente es la sustancia que está presente en mayor cantidad.

Cabe recordar que el agua corporal representa alrededor de 60% del peso corporal y está repartida en dos compartimientos: líquidos intracelular y extracelular; este último, a su vez, se divide en líquidos intersticial y plasmático. El intersticial es el que rodea las células, entonces para que un fármaco llegue a la sangre debe de disolverse primero en este líquido. Por lo que los **fármacos hidrosolubles de bajo peso molecular se absorben con mayor rapidez que los fármacos liposolubles**, porque es más rápido su movimiento a través de los poros que contiene la membrana.

Formulación de los fármacos

Los medicamentos son formulados para ser administrados por diversas vías (oral, sublingual, rectal, parenteral, tópica, inhalatoria, etcétera).

La vía oral es la vía de administración más frecuente por su comodidad, los medicamentos que se administran así están elaborados en forma sólida (tableta, cápsula) y en forma líquida (suspensión, jarabe).

La formulación es muy importante y determina la eficacia con que se libera y absorbe el medicamento en el intestino, si la forma farmacéutica es sólida, el principio activo debe ser liberado, lo que condiciona desintegración y disolución del medicamento. Entonces los **medicamentos que se administran por vía oral en forma líquida se absorben con mayor velocidad**, ya que es más rápida su disolución en el tubo digestivo.

La absorción de medicamentos por el tubo digestivo se explica por simple difusión de una membrana que tiene las características de la estructura lipoide con poros llenos de agua. La difusión simple no implica la captación de azúcares y otros nutrientes, en los cuales sólo cabe esperar la absorción gracias a mecanismos activos.

Otro factor importante que influye en la absorción de un medicamento por vía oral es el **pH del compartimiento corporal** donde se encuentra el medicamento, si dicho medicamento es un ácido o base débil.

Los ácidos débiles, como salicilatos y barbitúricos, en gran parte están ionizados en el contenido gástrico ácido, por tanto son bien absorbidos por el estómago. En contraste, las bases débiles no son absorbidas en grado importante por el estómago.

La alcalinización del contenido gástrico disminuiría la absorción por el estómago de ácidos débiles y aumentaría la de bases débiles. La absorción a nivel del intestino delgado es similar, en principio, a la que ocurre a nivel del estómago, excepto que el pH del contenido intestinal suele ser 6.6. Un hecho interesante es que estudios de distribución de medicamentos entre plasma y líquido del intestino delgado indican un posible valor de pH de 5.3 para la zona inmediatamente vecina de la membrana intestinal absorbente. Los medicamentos ácidos y básicos débiles son bien absorbidos por el intestino delgado, pero los ácidos y las bases muy ionizadas no lo son.

El **intestino delgado es el principal lugar de absorción de la mayor parte de los fármacos administrados por vía oral**, debido a la gran superficie a través de la cual pueden difundir tanto las bases y los ácidos débiles parcialmente ionizados.

Otros factores que pueden modificar la absorción de un medicamento administrado por vía oral son la **motilidad gastrointestinal y el contenido gástrico**. La lentitud en el vaciado gástrico disminuye la tasa de absorción. Los ácidos gástricos y las enzimas inactivadoras pueden destruir ciertos medicamentos. Las interacciones con alimentos, otros fármacos y otros constituyentes del medio gástrico pueden influir en la absorción.

Concentración de los fármacos

La mayoría de los fármacos son ácidos y bases débiles, y un porcentaje muy pequeño son ácidos y bases fuertes.

Se considera como **ácido** a aquella sustancia que cuando se disocia da iones de hidrógeno (H^+) y como **base** a la sustancia que genera iones hidroxilo (OH^-).

Al considerar a los fármacos como ácidos y bases débiles o ácidos y bases fuertes, se define a un ácido o una base débil como una sustancia que se disocia parcialmente cuando está en solución acuosa. En contraste, un ácido o una base fuerte es aquella que se disocia en su totalidad cuando se encuentra en solución acuosa.

Los **fármacos fuertemente concentrados** se absorben con mayor rapidez que los que están en baja concentración, porque es más fácil su disociación.

Circulación en el sitio absorbente

La absorción es proporcional a la circulación en el sitio absorbente, un aumento en el flujo de la sangre acelera la absorción del fármaco y una disminución de flujo de sangre disminuye la absorción.

Área de superficie absorbente

Los fármacos se absorben con rapidez en áreas grandes, como mucosa intestinal y epitelio alveolar pulmonar. A mayor superficie, más rápida será la absorción, y ésta será más lenta si la superficie es menor.

Molécula del medicamento

El tamaño de la molécula de un medicamento influye en su absorción en el organismo. Cuando son muy pequeñas —como ocurre con el alcohol y los gases— son absorbidas con facilidad a través de las membranas en las diferentes partes del organismo, en cambio, las moléculas de fármacos grandes —como las enzimas trombolíticas y la toxina botulínica— se absorben poco.

Distribución

El término empleado en este contexto alude a la **repartición de los fármacos en los diversos tejidos del organismo** después de que llegan a la circulación general (figura 2-3).

La distribución depende en esencia de la **biodisponibilidad** del fármaco, con este término se alude a la **cantidad de medicamento que llega a la sangre después de su sitio de administración y está disponible para ser distribuida en las diferentes partes del organismo**. Cuando se emplea la vía intravenosa se considera que la biodisponibilidad es igual a la cantidad de medicamento administrado.

Una vez que el medicamento ha alcanzado el plasma, el principal líquido para su distribución, debe de atravesar varias barreras hasta alcanzar finalmente el lugar donde va a actuar. La primera de estas barreras es la pared capilar. Mediante procesos de difusión y filtración, la mayor parte de los medicamentos atraviesan con rapidez la pared capilar que tiene la característica de una membrana lipoide con poros llenos de agua. Las sustancias liposolubles difunden a través de todo el endotelio

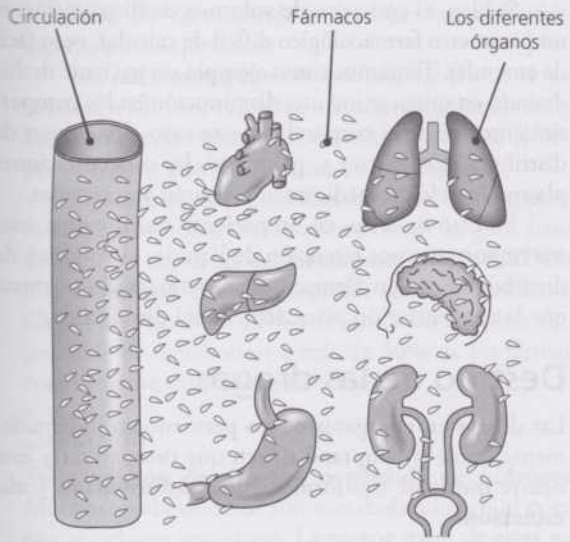

Figura 2-3. Proceso de distribución de los medicamentos.

capilar, mientras que los medicamentos hidrosolubles atraviesan los poros que representan una fracción de la superficie total.

Unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas

Cuando las drogas llegan a la circulación se combinan con las proteínas plasmáticas principalmente la **albúmina,** la **glucoproteína ácida (A1),** las **lipoproteínas alfa** y **beta** y las **metaloglobulinas** como la **transferrina**. La albúmina es la principal proteína del plasma en términos de la unión con los fármacos. Es capaz de interactuar con aniones y cationes, la interacción es casi siempre reversible, la vida media del complejo puede variar de menos de un segundo a más de un año.

La fracción de la droga unida a las proteínas es **farmacológicamente inactiva**, sólo la **fracción libre es activa**. Mientras el fármaco está unido a las proteínas plasmáticas, no contribuye al gradiente de concentración, y no puede ser filtrado por los riñones.

Sin embargo, debe hacerse notar que la unión reversible de los fármacos con las proteínas plasmáticas puede actuar como un reservorio que libera en forma lenta a los agentes activos.

Distribución de las drogas en los líquidos del organismo

La mayoría de las drogas pasan desde la sangre al líquido intersticial a través de los capilares por medio de dos mecanismos que ya hemos mencionado: **difusión** y **filtración**. Algunas actúan a nivel de la superficie celular, otras pasan luego al líquido intracelular.

La velocidad de distribución de las drogas es por lo general rápida; una vez llegadas a la circulación pasan a los tejidos a los **15-20 minutos**, y se distribuyen en el líquido extracelular, en el agua total del organismo o se fijan en las células en pocos minutos.

Distribución de las drogas al sistema nervioso central (SNC) y al líquido cefalorraquídeo

La distribución al SNC y al líquido cefalorraquídeo se realiza a través de una membrana lipídica sin poros denominada barrera hematoencefálica. Las sustancias muy ionizadas no pueden distribuir; **las formas no ionizadas penetran en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo con gran velocidad**. Las células endoteliales de los capilares cerebrales están más estrechamente unidas entre sí que las de los demás lechos capilares del organismo; esto contribuye a la lenta penetración de las sustancias hidrosolubles. Las drogas hidrosolubles de bajo peso molecular pasan por difusión, tal es el caso de la urea y el alcohol.

Redistribución o depósito de fármacos

Las proteínas del plasma pueden constituir un depósito o reservorio, pero los principales depósitos de las drogas se encuentran en los tejidos.

Muchos fármacos se acumulan en las células a concentración muy superior que en el plasma. Su acumulación se debe a su combinación con las proteínas celulares o con la grasa corporal. Cuando ocurre esta acumulación se dice que las drogas están secuestradas.

Los metales pesados como mercurio y bismuto se fijan y se depositan en el riñón, hígado y bazo.

La digoxina se acumula en el corazón, hígado y riñón. Las tetraciclinas se almacenan en huesos y dientes.

La acumulación de los fármacos en las células se debe a dos mecanismos: transporte activo de los medicamentos y unión de los fármacos a los tejidos.

Factores que modifican la distribución

Los principales factores que pueden afectar o modificar la distribución de los medicamentos son el **tamaño del órgano, flujo sanguíneo del tejido, unión a proteínas plasmáticas, solubilidad del fármaco y volumen de distribución.**

Tamaño del órgano

La distribución es proporcional al tamaño del órgano; los fármacos pueden distribuirse en grandes cantidades en los órganos muy grandes como la mucosa intestinal, el músculo esquelético si llegan al estado estable.

Flujo sanguíneo del tejido

La velocidad de distribución puede estar modificada por el flujo sanguíneo del tejido, los tejidos que tienen un aumento en el flujo de sangre como músculo, cerebro y vísceras reciben grandes cantidades de medicamento en menor tiempo. En cambio los tejidos que tienen una disminución en el flujo sanguíneo reciben una cantidad significativa de medicamento en mayor tiempo.

Unión a proteínas plasmáticas

Los fármacos que se unen en proporción significativa a las proteínas plasmáticas tienen una distribución limitada, ya se ha dicho que la porción del medicamento unida a las proteínas no es capaz de atravesar las membranas biológicas, por tanto no puede ser distribuida. Es importante aclarar que la unión a proteínas tiene importancia clínica sólo para los medicamentos que se unen en más de 80% a las proteínas plasmáticas.

Solubilidad del fármaco

La distribución de los fármacos es proporcional a la solubilidad, los fármacos liposolubles se distribuyen en mayor concentración en tejidos con gran contenido de grasa como tejido adiposo y cerebro.

Volumen de distribución

El volumen de distribución se define como el **espacio corporal en apariencia disponible para contener un medicamento**. El volumen de distribución relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo con su concentración plasmática.

$$Vd = \frac{\text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}}{\text{Concentración plasmática}}$$

Si bien, el concepto de volumen de distribución es un parámetro farmacológico difícil de calcular, pero fácil de entender. Tomamos como ejemplo un paciente deshidratado en quien existe una disminución en los compartimientos de agua corporal, en este caso el volumen de distribución es menor y, por tanto, las concentraciones plasmáticas de un medicamento estarán aumentadas.

En caso opuesto, en un paciente que presenta edema importante por retención de líquido, el volumen de distribución de un fármaco estará aumentado mientras que la concentración plasmática estará disminuida.

Destino de las drogas

Las drogas en el organismo no permanecen indefinidamente, tarde o temprano tienen que desaparecer y esto ocurre mediante dos formas: **biotransformación** y **eliminación.**

Biotransformación

La biotransformación o metabolismo puede definirse como la **eliminación química o transformación metabólica de las drogas**. Comprender el metabolismo de las drogas tendría interés tanto para el médico como para el estudiante de medicina. El metabolismo de un medicamento influye no sólo en su modo de acción, sino también proporciona la explicación de reacciones adversas o explica la ineficacia de algunos medicamentos teóricamente muy prometedores.

La biotransformación se lleva a cabo mediante procesos enzimáticos intracelulares, y puede dar lugar a la formación de sustancias farmacológicamente más activas que la droga original, a esto se le denomina **activación**. La droga original es la forma en que se encuentra el medicamento antes de ser administrado. En ocasiones la droga original puede ser llamada **profármaco**, es decir producto farmacéutico que es inactivo cuando se administra, pero se vuelve activo después de su metabolización. También la biotransformación puede dar lugar a metabolitos con poca o ninguna acción y a esto se le llama **inactivación**. Se denomina **metabolito** a la forma metabolizada de los medicamentos.

Procesos de la biotransformación

Las reacciones químicas que ocurren en la biotransformación proceden por dos fases:

Fase I: corresponde a reacciones no sintéticas que son oxidación, reducción e hidrólisis.

Fase II: corresponde a las reacciones sintéticas, incluye a la conjugación.

Las reacciones químicas que intervienen en la fase I conducen a la inactivación o a la activación de las drogas. En contraste, las reacciones químicas de la fase II llevan por lo regular a la inactivación de las drogas.

En las reacciones químicas de la fase I se encuentran involucrados uno o varios miembros de la gran familia de enzimas hepáticas del **citocromo P-450 (CYP450)**. Los miembros más importantes de esta familia son CYP450 (1A2, 2C9, 2D6 y 3A4). El **CYP3A4** es el responsable de metabolizar a más de 50% de los fármacos comúnmente utilizados en la clínica.

Oxidación

Es la **adición de oxígeno o pérdida de hidrógeno**. Muchos medicamentos son metabolizados en el cuerpo por reacciones oxidativas. La mayor parte de estas reacciones se llevan a cabo por medio de enzimas microsómicas en el hígado, los productos de biotransformación pueden ser farmacológicamente activos o inactivos. Si son activos, muchas veces sufren una segunda reacción que puede inactivarlos. Algunos medicamentos, alcoholes y aldehídos son metabolizados mediante este tipo de reacción química.

Reducción

Es la **pérdida de oxígeno** o **adición de hidrógeno**. Los aldehídos, los ésteres y las cetonas son metabolizados mediante la reducción.

Hidrólisis

Es la **descomposición de una sustancia por intermedio del agua**; los ésteres y los glucósidos se metabolizan en el cuerpo por hidrólisis por lo general con inactivación.

Conjugación o síntesis

Es la **combinación de una droga con otras sustancias formadas en el organismo**. Da origen a sustancias ionizadas, por lo regular ácidos que son fácilmente excretados por el riñón. La conjugación es la reacción de fase II más común, y es la única que ocurre en el sistema enzimático microsomal hepático.

Se han demostrado en el hombre cierto número de reacciones de conjugación. Algunas tienen importancia en farmacología porque inactivan medicamentos muy empleados. La conjugación con ácido glucurónico, la acetilación y la síntesis de sulfato pertenecen a esta categoría.

Sitio de biotransformación

La biotransformación se lleva a cabo en especial a nivel **hepático**, también puede tener lugar en el **riñón**, **vías gastrointestinales**, **piel**, **pulmones**, **plasma** y **cerebro**.

Anteriormente se mencionó que la biotransformación se lleva a cabo mediante procesos enzimáticos intracelulares. Los principales sistemas enzimáticos responsables de la biotransformación de las drogas se encuentran en el **retículo endoplásmico liso** en fracciones denominadas **microsomas**, donde se encuentran las enzimas esenciales para la biotransformación.

En los microsomas hepáticos encontramos los siguientes sistemas enzimáticos:

a) **Oxidasas:** Que catalizan las oxidaciones.
b) **Reductasas:** Que reducen los compuestos de ésteres nítricos.
c) **Esterasas:** Que provocan hidrólisis de ésteres.
d) **Glucuroniltransferasa:** La cual provoca la conjugación.

Factores que influyen sobre la biotransformación

Existen muchos factores que pueden influir sobre el metabolismo de los fármacos, por lo tanto es importante explicar de modo breve estos factores que pueden regular potencialmente la actividad de los medicamentos.

Inducción enzimática

La exposición a un fármaco o a una variedad de otros agentes endógenos o exógenos tiene el potencial de promover el aumento de la actividad de las enzimas. Esto hace que aumente la tasa de biotransformación y disminuya la actividad del fármaco original.

Inhibición enzimática

En contraste con lo anterior, la exposición a un fármaco puede disminuir la actividad de las enzimas, lo que provoca mayores niveles del fármaco original y prolonga la actividad del fármaco.

Edad

En los niños recién nacidos existe una deficiencia de las enzimas principalmente de los microsomas hepáticos. En los ancianos existe una disminución de estas enzimas,

lo cual explica, en parte, la vida media más prolongada de algunos fármacos observada en esta población.

La **vida media** es el tiempo requerido después de una distribución completa para que se elimine la mitad de la concentración de un fármaco en la sangre.

Sexo

Los hombres tienen una mayor actividad enzimática que las mujeres, porque la testosterona induce la actividad enzimática mientras que el estradiol reduce esta actividad.

Factor genético

El factor más importante que regula la actividad de las enzimas es la variación genética en la población humana. Esto puede observarse con claridad en forma experimental en los animales de laboratorio, en los cuales diferentes cepas de ratas poseen niveles diferentes de actividad enzimática.

Eliminación

La eliminación es el pasaje de las drogas desde la circulación hacia el exterior del organismo. **El riñón es el principal órgano de excreción y es el responsable de eliminar las sustancias hidrosolubles**. El **sistema biliar** también elimina algunos fármacos y metabolitos. Los fármacos además pueden eliminarse por otras vías como: los **pulmones**, la **saliva**, el **intestino**, el **sudor** y la **leche materna**, la contribución global de estas vías suele ser pequeña.

Eliminación renal

La eliminación renal es el proceso más importante por medio del cual los fármacos salen del organismo. Debemos de recordar que la unidad funcional del riñón es la nefrona y cada riñón humano contiene casi 1 a 2 millones de nefronas. Cada nefrona consta de un corpúsculo renal (glomérulo), un túbulo proximal, un asa de Henle, un túbulo distal y un túbulo colector (figura 2-4). La eliminación renal se lleva a cabo principalmente en las nefronas y comprende tres procesos: **filtración**, **resorción** y **secreción**.

Filtración glomerular

Se produce un proceso pasivo, en el cual pasan todas las sustancias de bajo peso molecular, prácticamente todas las drogas. Por el glomérulo se filtra la porción de las drogas que no está combinada con las proteínas, es decir la fracción libre.

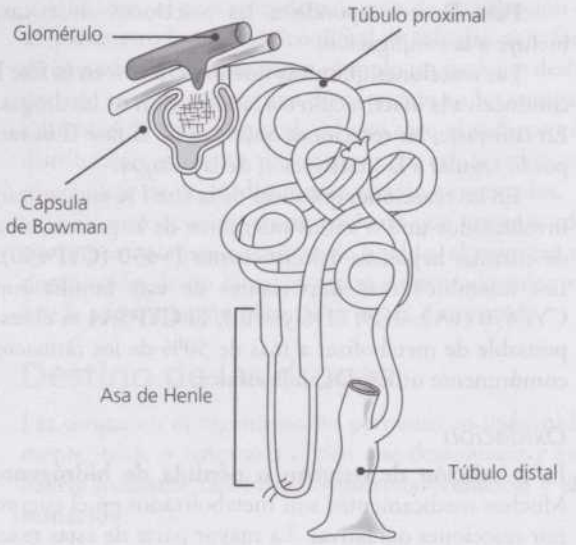

Figura 2-4. Organización de la nefrona.

Resorción tubular

La resorción de las drogas se realiza en el túbulo proximal que está constituido por una membrana muy lipídica. Las sustancias liposolubles pasan por difusión pasiva, las sustancias ionizadas pasan por medio de transporte activo.

Secreción tubular

La secreción se lleva a cabo en el túbulo distal, mediante transporte activo para las sustancias ionizadas que requieren gasto de energía.

La velocidad de eliminación depende de:

a) La concentración en el plasma sanguíneo: cuanto mayor es el nivel plasmático de la droga, más rápida es su eliminación.

b) La concentración en el plasma a su vez depende de la velocidad de absorción y también de la fijación de las sustancias en el organismo.

Eliminación por vía pulmonar

La eliminación por vía pulmonar es rápida, se eliminan los gases y sustancias volátiles. Esta eliminación se realiza por difusión desde la sangre al aire alveolar hasta la eliminación total.

Eliminación en el tubo digestivo

Muchas drogas cuando se administran por la boca son eliminadas en las heces, pero parte de ellas aparece en las heces debido a deficiencias de absorción. En este caso no hay que estimar una excreción real. Pero cuando las drogas se administran por las vías parenterales, la totalidad de los fármacos que aparece en las materias fecales se debe a la eliminación propiamente dicha.

Eliminación salival

Las glándulas salivales eliminan cantidades pequeñas de drogas liposolubles, los antihipertensivos, barbitúricos y sulfonamidas. También se eliminan las sales de metales pesados, bismutos y mercurio, esta eliminación puede dar lugar a un sabor metálico en la boca y lesiones de la mucosa. Este tipo de eliminación se realiza mediante difusión.

Eliminación hepática o biliar

El hígado constituye un importante órgano de eliminación de drogas a través de la bilis. La mayoría de las drogas que se excretan en la bilis lo hacen por transporte activo.

Por la bilis se eliminan los ácidos orgánicos ionizados como: penicilinas, tetraciclinas y rifampicina. Bases orgánicas ionizadas: estreptomicina, kanamicina. También se eliminan sustancias no ionizadas.

Eliminación por el colon

La eliminación por el colon es muy lenta, tarda por lo general un día hasta que las heces llegan al recto y se eliminan. Las drogas pasan desde el plasma sanguíneo a la luz del colon por difusión pasiva y en ocasiones por transporte activo, y se eliminan yoduro, metales pesados y calcio.

Eliminación de otros líquidos

Todos los fármacos, en especial aquellos con un alto grado de hidrosolubilidad, son excretados en las lágrimas, el sudor y la leche materna. La pérdida de los fármacos por estas vías no es un factor significativo para la terminación de su acción. Sin embargo, hay preocupación en cuanto a que pueden producirse efectos tóxicos en los niños amamantados. Por tal motivo, todos los medicamentos empleados por las mujeres que están amamantando deben considerarse riesgos potenciales para los niños.

Autoevaluación

1. ¿Cuál de los siguientes no es un mecanismo de transporte que usan los fármacos para penetrar las membranas celulares?
   a) Difusión simple.
   b) Pinocitosis.
   c) Ósmosis.
   d) Filtración.

2. ¿Cuál de las siguientes es la fracción de medicamento que se absorbe más rápido?
   a) La fracción liposoluble.
   b) La fracción hidrosoluble de alto peso molecular.
   c) La fracción hidrosoluble de bajo peso molecular.
   d) Ninguna de las anteriores.

3. Proceso por el cual una droga llega a la circulación desde su sitio de administración:
   a) Absorción.
   b) Distribución.
   c) Biotransformación.
   d) Eliminación.

4. El tiempo promedio que tardan los fármacos para pasar desde la circulación a los diferentes tejidos del organismo es:
   a) 10 a 15 minutos.
   b) 15 a 20 minutos.
   c) 20 a 35 minutos.
   d) 35 a 40 minutos.

5. ¿Cuál de los siguientes no constituye un sitio de biotransformación de fármacos?
   a) Pulmón.
   b) Riñón.
   c) Corazón.
   d) Colon.
   e) Plasma.

6. La reacción química en la cual los fármacos se metabolizan mediante la pérdida de oxígeno o la adición de hidrógeno se denomina:
   a) Oxidación.
   b) Reducción.
   c) Hidrólisis.
   d) Conjugación.

7. El principal órgano responsable de la eliminación de los fármacos hidrosolubles en el organismo es:
   a) Hígado.
   b) Pulmón.
   c) Riñón.
   d) Piel.

8. La hidrólisis es una reacción química que se lleva a cabo en la fase II de la biotransformación.
   a) Cierto.
   b) Falso.
   c) No lo sé.

9. ¿Cuál de los siguientes no es considerado como factor que modifica la absorción de los medicamentos?
   a) Factor genético.
   b) Formulación de los fármacos.
   c) Concentración de los fármacos.
   d) Área de superficie absorbente.

10. Se denomina biotransformación a:
    a) La repartición de los fármacos a los diversos tejidos del organismo.
    b) La eliminación química o transformación metabólica de las drogas.
    c) El pasaje de las drogas desde la circulación hacia el exterior del organismo.
    d) La velocidad con que una droga llega a la circulación.

Capítulo 3 Farmacodinamia

Definición

La farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos, fisiológicos y los mecanismos de acción de los fármacos. Los efectos de todos los fármacos son consecuencia de su interacción con el organismo. Esta interacción modifica la función del organismo e inicia los cambios bioquímicos y fisiológicos. La farmacodinamia es la que quizá más se acerque a la ciencia básica de la medicina.

Receptor

La mayoría de los fármacos producen efectos al combinarse con receptores biológicos. La definición de un receptor es: **el sitio de unión de un fármaco desde el cual ejerce su acción selectiva** (figura 3-1).

De acuerdo con la forma de unirse con los receptores los fármacos se clasifican en agonistas y antagonistas. Un **agonista** es aquella droga que es capaz de unirse a un receptor y provoca una respuesta en la célula. Un **antagonista** también se une a un receptor, no sólo no lo activa sino en realidad bloquea su activación por los agonistas.

Existen dos tipos de agonistas: **total o completo** y **parcial**. Se denomina **agonista total o completo** a aquella droga que es capaz de generar una respuesta en la célula. Mientras que un **agonista parcial** activa al receptor, pero no causa tanto efecto fisiológico como un agonista completo. Los receptores en el cuerpo humano funcionan al ser estimulados o inhibidos por agonistas o antagonistas naturales.

Los receptores están situados en la superficie de la célula por lo general de la membrana, y también a veces en el interior de la célula en el citosol. Los receptores son estructuras macromoleculares, principalmente proteínas. Diversos datos experimentales han permitido establecer la teoría del receptor, que ha pasado a constituir un hecho fundamental en farmacología.

Los dos motivos más importantes para postular la hipótesis del receptor provienen de estudios cuantitativos de efectos de medicamentos y su inhibición empleando antagonistas.

Clasificación de los receptores

Dado que los receptores son proteínas, es factible clasificarlos en cinco grandes grupos:

1. **Proteínas reguladoras** como hormonas (tiroxina, insulina y estrógeno), factor de crecimiento y neurotransmisores (acetilcolina, noradrenalina).
2. **Proteínas estructurales** como la tubulina.
3. **Proteínas que intervienen en procesos de transporte** como (Na^+/K^+-ATPasa).
4. **Ácidos nucleicos**.
5. Las **enzimas de vías metabólicas** (dihidrofolato reductasa, acetilcolinesterasa).

Unión de los fármacos a los receptores

Las uniones químicas que se forman entre una molécula de fármaco y un receptor son, por lo general, reversibles.

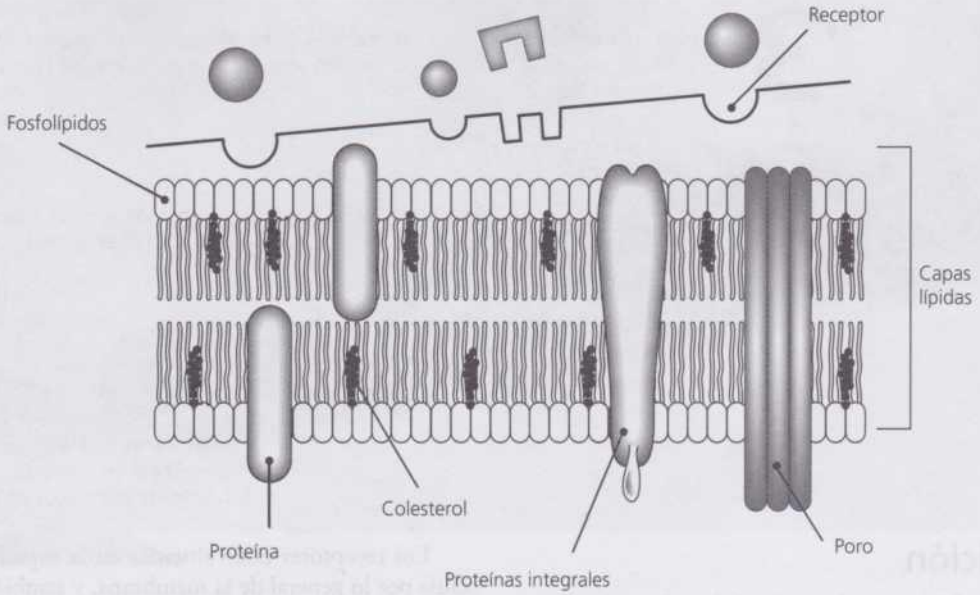

Figura 3-1. Esquema de los receptores que se encuentran en la membrana celular.

La facilidad con la cual interactúan el fármaco y el receptor está influida por el grado de complementariedad de sus respectivas estructuras tridimensionales.

Los fármacos se unen a los receptores mediante dos tipos de unión: **unión covalente** y **unión no covalente**.

Unión covalente

Cuando dos átomos comparten electrones de valencia se dice que existe una unión covalente. Las uniones covalentes por lo general son irreversibles con la temperatura corporal en ausencia de un catalizador. Sin embargo, la formación de uniones covalentes entre un fármaco y su receptor es relativamente poco común en farmacología.

Unión no covalente

En ausencia de las uniones covalentes se produce una interacción reversible entre los fármacos y los receptores. Estas uniones químicas reversibles son de diversos tipos y sería de esperar que más de un tipo actúe al mismo tiempo. En general la contribución precisa de cada tipo de unión no se conoce. Los principales tipos de unión no covalentes que existen son: **unión iónica**, **unión de hidrógeno** y **unión de van der Waals**.

Unión iónica

Los iones son entidades químicas que transportan una carga neta negativa o positiva. La acetilcolina proporciona un ejemplo fisiológicamente significativo; en forma permanente transporta una carga positiva en virtud de su grupo de amonio cuaternario. Cualquier modelo de interacción entre la acetilcolina y sus receptores debe incluir uniones iónicas. Si bien, como la acetilcolina, algunos medicamentos están permanentemente cargados, muchos más son ácidos y bases débiles, que se ionizan en los líquidos biológicos (figura 3-2).

Unión de hidrógeno

La unión de hidrógeno se origina entre átomos de hidrógeno covalentemente unidos con átomos altamente electronegativos, como el oxígeno, el nitrógeno y el flúor (figura 3-3).

Unión de van der Waals

La unión de van der Waals se debe a la interacción mutua de los electrones y los núcleos de moléculas adyacentes. La fuerza de atracción depende en una forma de la distancia entre las moléculas.

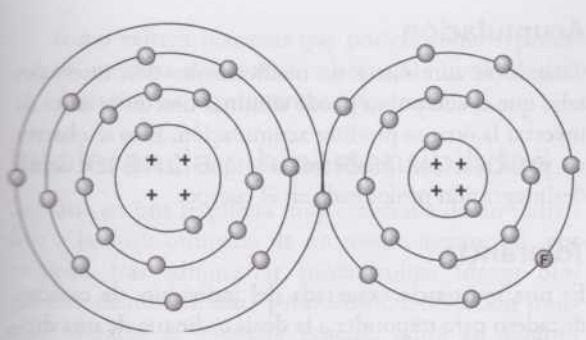

Figura 3-2. Unión iónica.

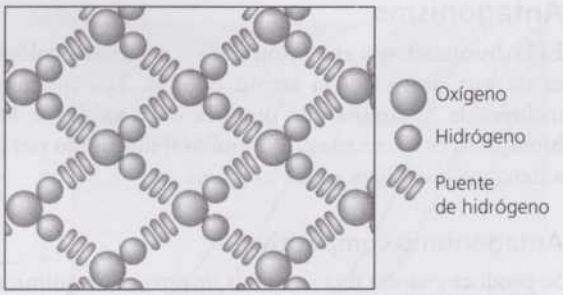

Figura 3-3. Unión de hidrógeno.

La unión de van der Waals puede operar a distancias en que hay poco o ningún intercambio y está asociada con energías menores. Es la existencia de fuerzas débiles de atracción y repulsión entre las moléculas (figura 3-4).

Mecanismo de acción de las drogas

Es el conjunto de procesos que se llevan a cabo en las células. Debido a las acciones de las drogas sobre el organismo.

Las drogas tienen dos efectos fundamentales sobre el organismo, estimular o inhibir un proceso fisiológico. Los fármacos no producen nuevas funciones que el organismo no posee.

Interacciones medicamentosas

Cuando se administra más de un fármaco en un mismo paciente, las reacciones pueden ser completamente independientes unas de otras muchas veces. Sin embargo, el efecto combinado puede ser mayor que el que podría obtenerse con un medicamento solo; o bien un medicamento puede tener efecto menor que si se administra solo. Este aspecto nos hace referir a los términos de **sinergismo** y **antagonismo**.

Sinergismo

Es el aumento de la acción farmacológica de una droga por el empleo de otra. Esto sucede cuando se trata de dos drogas de acción similar.

Sinergismo de suma

Es cuando la respuesta farmacológica obtenida por la acción combinada de dos drogas es igual a la suma de sus efectos individuales.

Sinergismo de potenciación

Es cuando dos drogas son administradas de manera simultánea y la respuesta obtenida es mayor que la correspondiente a la suma de sus acciones individuales. Un ejemplo lo conforman el trimetoprim y el sulfametoxazol, pues la acción antibacteriana de ambas drogas administradas de manera conjunta es mayor que la suma de las acciones de los fármacos por separado.

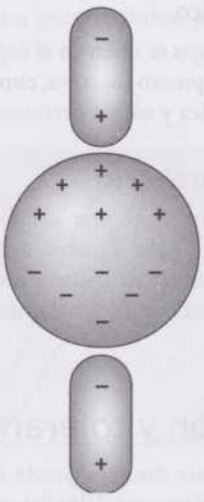

Figura 3-4. Unión de van der Waals.

Antagonismo

Es la disminución o anulación de la acción farmacológica de una droga por la acción de otra. Los ejemplos incluyen la histamina que produce contracción de los bronquios, cuyo efecto es disminuido o suprimido por la adrenalina que dilata a los bronquios.

Antagonismo competitivo

Se produce cuando una sustancia de estructura química, semejante a una droga, se fija en los receptores de aquélla, e impide que el fármaco se fije en estos receptores.

Un ejemplo de este tipo lo constituyen la acetilcolina que produce contracción muscular y la atropina, un agente bloqueante.

Antagonismo no competitivo

Ocurre cuando dos drogas de estructura química diferente ocupan dos clases distintas de receptores y dan lugar a efectos opuestos que se anulan mutuamente; un ejemplo de ello es la histamina, misma que actúa sobre el receptor H_1 y la adrenalina que actúa sobre los receptores adrenérgicos beta.

Antídoto

Es una sustancia que es capaz de impedir o inhibir la acción de un tóxico. Existen dos tipos: químico y farmacológico.

Antídoto químico

Es cuando dos drogas se unen en el organismo para convertirse en un compuesto inactivo, con lo que se anula la acción farmacológica y tóxica pertinente.

Antídoto farmacológico

Es la capacidad que tiene una sustancia para producir una acción farmacológica opuesta a la que produce un veneno, pero sin actuar de manera directa sobre el mismo. Se refiere a los casos de antagonismo competitivo y no competitivo.

Acumulación y tolerancia

La respuesta a dosis diversas puede depender en gran parte de características especiales del metabolismo medicamentoso, como: acumulación y tolerancia.

Acumulación

Cuando se administra un medicamento con intervalos tales que el cuerpo no puede eliminar una dosis antes de inyectar la otra, se produce acumulación. Esto se observa en particular con medicamentos que tienen una semidesintegración prolongada en el cuerpo.

Tolerancia

Es una resistencia exagerada del individuo, de carácter duradero para responder a la dosis ordinaria de una droga. Hay diversos tipos: de **especie**, **congénita**, **adquirida** y **cruzada**.

Tolerancia de especie

Se observa en individuos o especies específicas que son relativamente insensibles a ciertas drogas. Así, por ejemplo, el conejo es muy resistente a la atropina.

Tolerancia congénita

Es la tolerancia natural del ser vivo a ciertas drogas.

Tolerancia adquirida

Es aquella que se produce en un individuo por el empleo continuo de una droga y se caracteriza por la necesidad de un aumento progresivo de la dosis para producir un efecto determinado.

Tolerancia cruzada

Tolerancia para una droga que se extiende a otras químicamente relacionadas. Un ejemplo se observa en alcohólicos crónicos, tolerantes al alcohol etílico. También lo son con frecuencia a otros depresores del sistema nervioso central.

Mecanismo de la tolerancia

La tolerancia se puede producir por:

1. Absorción deficiente de la droga en el tracto digestivo, el fármaco no penetra en el organismo y no alcanza a las células donde debe actuar.
2. Excreción rápida de la droga. La eliminación rápida impide alcanzar una concentración efectiva a nivel de los tejidos.
3. Rápida inactivación metabólica de la droga en el organismo. Las células de los tejidos son las que metabolizan el fármaco.
4. Tolerancia celular, la cual consiste en una adaptación de las células del organismo a la droga. Es así

como existen personas que por consumo repetido de morfina desarrollan tolerancia y reciben altas dosis sin que experimenten intoxicación.

Intolerancia o hipersensibilidad

Consiste en una respuesta muy exagerada de un individuo a la dosis ordinaria de un medicamento; así, por ejemplo, tras administrar succinilcolina (droga bloqueante neuromuscular) para provocar relajación muscular durante la anestesia general, quizá en algunos individuos se produzca parálisis de los músculos respiratorios.

Taquifilaxia

Es la respuesta cada vez menos intensa hasta llegar a no producir ninguna acción farmacológica. Los ejemplos incluyen los anestésicos locales y la vasopresina.

Características de los fármacos

Las principales características de los fármacos de acuerdo con la interacción fármaco-receptor son: **afinidad**, **potencia**, **eficacia** y **actividad intrínseca**.

Afinidad

Definimos la afinidad como la medida de probabilidad de que una molécula de una droga interactúe con su receptor para formar el complejo fármaco-receptor. Tomamos como ejemplo dos drogas que poseen actividades contráctiles semejantes: la acetilcolina y la propionilcolina, ambas tienen la capacidad de producir el mismo efecto. Sin embargo, se necesita de una mayor concentración de la propionilcolina para producir el mismo efecto que la acetilcolina, la cual tiene la capacidad de ocupar más receptores que la propionilcolina, cuando ambas drogas están presentes en idénticas concentraciones. En este caso, deducimos que la acetilcolina posee mayor afinidad por los receptores que la propionilcolina (figura 3-5).

Potencia

La potencia consiste en la medida de la cantidad relativa de una droga que se necesita para producir un efecto terapéutico deseado; es decir, en cuanto más baja sea la dosis necesaria para producir cierto efecto, mayor será la potencia del medicamento. Un ejemplo de este tipo lo tienen dos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos:

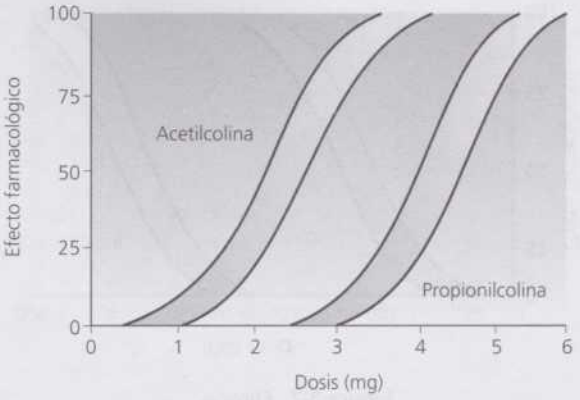

Figura 3-5. Afinidad.

el naproxeno y la aspirina, los dos tienen la capacidad de disminuir la inflamación. Sin embargo, se necesita de una mayor dosis de aspirina para producir el mismo efecto a una dosis baja de naproxeno. En este caso deducimos que el naproxeno es más potente que la aspirina (figura 3-6).

Eficacia

La eficacia se refiere a la capacidad de un fármaco para producir un efecto terapéutico deseado. La famotidina y la ranitidina, dos antagonistas del receptor H_2 ilustrados en la figura 3-7, a pesar de su diferencia respecto a la potencia son eficaces para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica, porque ambos producen el efecto terapéutico máximo.

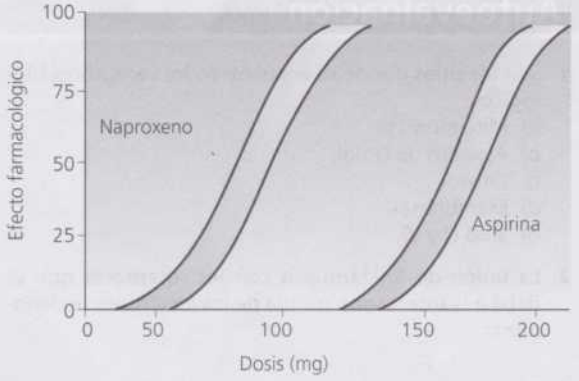

Figura 3-6. Potencia.

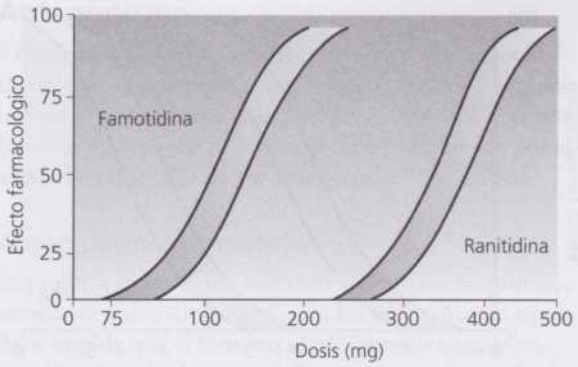

Figura 3-7. Eficacia.

Actividad intrínseca

Consiste en la medida de efectividad del complejo fármaco-receptor para producir una respuesta farmacológica.

Clasificación de las drogas según su efecto

Si se les considera desde el punto de vista de su efecto, las drogas pueden ser clasificadas en dos tipos:

1. **Electrofarmacodinámicas**, que actúan por un cambio en las propiedades eléctricas de la membrana celular.
2. **Quimiofarmacodinámicas**, en que la interacción droga-receptor origina una reacción química que conduce a la respuesta farmacológica.

Drogas electrofarmacodinámicas

Actúan con los receptores que están situados en la membrana celular, y el estímulo generado por la interacción droga-receptor origina cambios en los potenciales eléctricos de la membrana.

Cuando se activa la membrana por el estímulo que produce una reducción del potencial de la membrana, lo que da origen a una alteración de la permeabilidad, de tal forma que penetra en la célula una cierta cantidad de sodio, mucho mayor que la salida de potasio, por tanto se invierte el potencial y se hace positivo en el interior y se llama potencial de acción.

Drogas quimiofarmacodinámicas

Son drogas en que la interacción droga-receptor da lugar a una reacción química que conduce a la respuesta farmacológica.

La reacción química se caracteriza por:

a) Sistemas enzimáticos.
b) AMP cíclico.
c) Inducción de la síntesis proteica.

Autoevaluación

1. Son los sitios donde se encuentran los receptores biológicos:
   a) Mitocondrias.
   b) Aparato de Golgi.
   c) Citosol.
   d) Membranas.
   e) Sólo *c)* y *d)*.
2. La unión de los fármacos con los receptores que se debe a la interacción mutua de los electrones se denomina:
   a) Unión iónica.
   b) Unión de hidrógeno.
   c) Unión de van der Waals.
   d) Unión no iónica.
3. Las uniones químicas que se forman entre una molécula de un fármaco y un receptor son por lo general:
   a) Reversibles.
   b) Irreversibles.
   c) Ninguna de las anteriores.

Instrucciones: relacione las columnas derecha e izquierda según corresponda.

4. Cuando dos drogas de estructura química diferente ocupan dos clases distintas de receptores dan lugar a efectos opuestos que se anulan mutuamente... ( )
5. Es una sustancia que es capaz de impedir o inhibir la acción de un tóxico... ( )
6. Es la resistencia exagerada del individuo, de carácter duradero para responder a la dosis ordinaria de una droga... ( )
7. Cuando se administra un medicamento con intervalos tales que el cuerpo no puede eliminar una dosis antes de inyectar la otra se habla de... ( )
8. Es la disminución o la anulación de la acción farmacológica de una droga por el empleo de otra... ( )
9. Es el aumento de la acción farmacológica de una droga por el empleo de otra... ( )
10. Es la respuesta cada vez menos intensa hasta llegar a no producir ninguna acción farmacológica... ( )

a) Sinergismo

b) Tolerancia

c) Antagonismo no competitivo

d) Antídoto

e) Taquifilaxia

f) Antagonismo

g) Acumulación

Capítulo 4 Vías de administración de los medicamentos

Definición

La vía de administración puede definirse como el **sitio donde se coloca un compuesto farmacológico**. Las vías dependen de las necesidades clínicas y de las circunstancias, ya que los fármacos pueden ser introducidos en el organismo en una variedad de vías. Tradicionalmente, las denominadas vías de administración se han dividido en dos clases mayores: **enteral**, referida al intestino, y **parenteral**, que significa diferente que el intestino. La vía de administración que se elige puede tener un marcado efecto sobre la velocidad y la eficiencia con las cuales actúa el fármaco. Además, los efectos adversos debidos al propio fármaco y al medio de administración son influidos por la vía.

Efecto del primer paso

Los fármacos absorbidos en el intestino delgado luego de la administración oral ingresan en la circulación portal hepática por la vena porta, antes de alcanzar la circulación general. Esto es importante porque muchos de ellos se metabolizan al pasar a través del hígado por las enzimas hepáticas. La alteración de un fármaco por parte de las enzimas hepáticas antes de llegar a la circulación general por lo común se denomina **efecto del primer paso** (figura 4-1).

Los fármacos administrados en otras vías no pasan a la circulación porta para llegar al sistema circulatorio, por lo tanto evitan el efecto de primer paso.

Vía bucal

Es la administración del fármaco a través de la boca. Incluye la **vía oral** y la **vía sublingual**.

Vía oral

Es la administración de un fármaco por ingestión. Constituye la vía más común para la autoadministración de medicamentos (figura 4-2).

Ventajas

a) Es conveniente para el paciente.
b) Constituye una vía de administración fácil y cómoda.

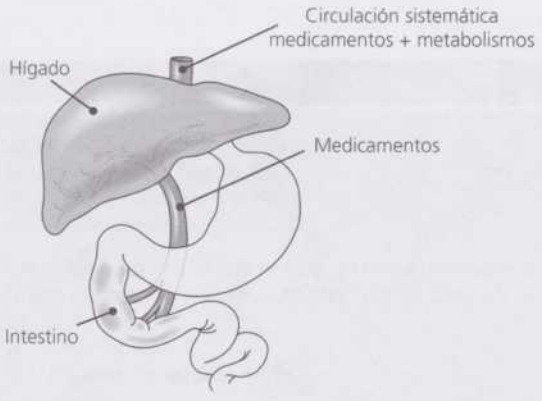

Figura 4-1. El efecto del primer paso por enzimas hepáticas tiene lugar en el hígado.

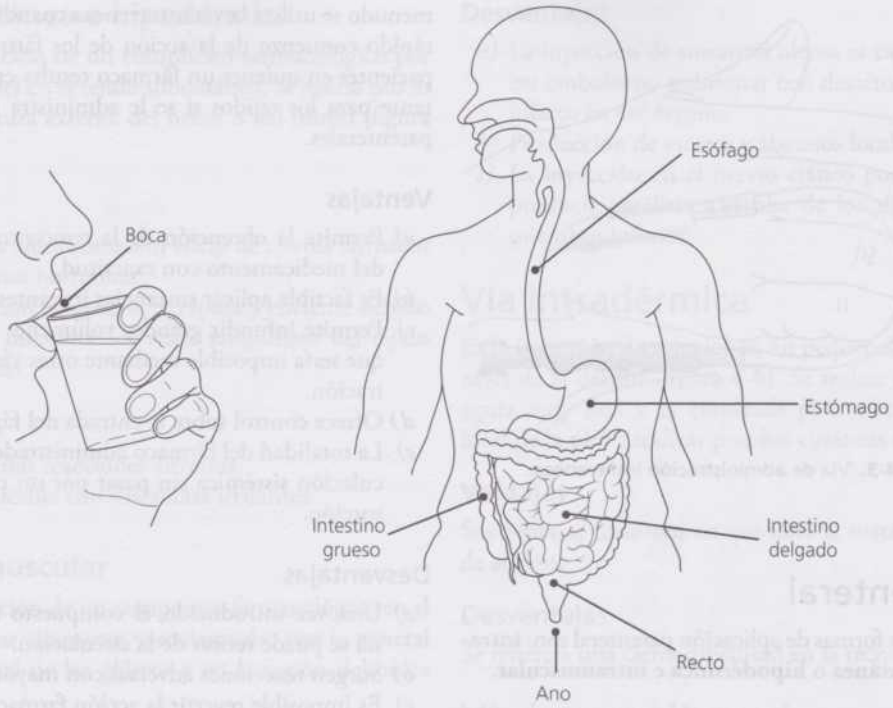

Figura 4-2. Vía de administración oral.

c) Es una vía muy segura y práctica.
d) Se trata de un método económico y eficaz.
e) Es factible extraer por medios físicos medicamento administrado por esta vía, particularmente lavado gástrico.

nática
abolismos

Desventajas

a) Ciertos medicamentos provocan irritación gástrica.
b) Algunos medicamentos son destruidos por los jugos digestivos.
c) Ocurre inactivación a nivel hepático de ciertos fármacos antes de que lleguen a la circulación general.
d) Algunos medicamentos no son bien absorbidos en el tracto digestivo.
e) Efectos lentos.
f) No se puede utilizar en pacientes con vómito o que están inconscientes.

hepáticas

Vía sublingual

Se dice que los fármacos colocados en la boca, mantenidos debajo de la lengua y absorbidos a través de la mucosa a la corriente sanguínea son administrados por vía sublingual. La circulación venosa sublingual es rama de la vena cava superior; los fármacos administrados por esta vía llegan de manera directa a la circulación cardiovascular y de allí a la circulación sistémica sin pasar por el hígado.

Ventajas

a) Absorción completa por la membrana de la mucosa sin pasar por el tubo digestivo ni por el hígado.
b) La absorción es directa hacia la circulación general, casi de inmediato y así evita el efecto de primer paso por las enzimas hepáticas.
c) Es fácil de administrar.

Desventajas

a) Su uso es limitado por que sólo está disponible para algunos medicamentos.
b) Ocurre irritación de la mucosa bucal.
c) Vía incomoda para los pacientes por el sabor de los medicamentos.

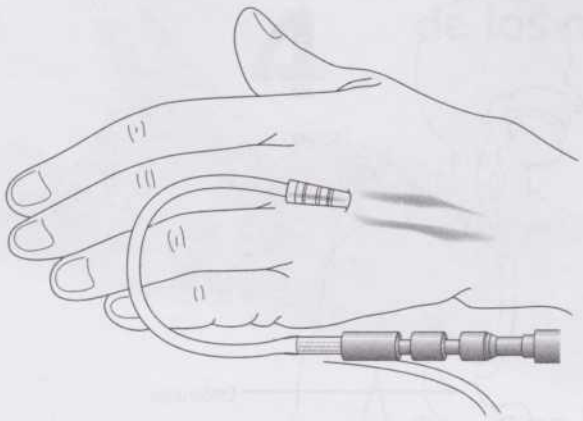

Figura 4-3. Vía de administración intravenosa.

Vía parenteral

Las principales formas de aplicación parenteral son: **intravenosa**, **subcutánea** o **hipodérmica** e **intramuscular**.

Vía intravenosa

Es la introducción de drogas en solución de forma directa en la circulación en la luz de una vena (figura 4-3). A menudo se utiliza la vía intravenosa cuando es esencial el rápido comienzo de la acción de los fármacos o en los pacientes en quienes un fármaco resulta en especial irritante para los tejidos si se le administra por otras vías parenterales.

Ventajas

a) Permite la obtención de la concentración deseada del medicamento con exactitud.
b) Es factible aplicar sustancias irritantes.
c) Permite infundir grandes volúmenes de líquido, lo que sería imposible mediante otras vías de administración.
d) Ofrece control sobre la entrada del fármaco.
e) La totalidad del fármaco administrado llega a la circulación sistémica sin pasar por un proceso de absorción.

Desventajas

a) Una vez introducido el compuesto farmacológico no se puede retirar de la circulación.
b) Surgen reacciones adversas con mayor intensidad.
c) Es imposible revertir la acción farmacológica.
d) Ofrece dificultades técnicas mayores que las otras vías parenterales, sobre todo si hay carencia de venas accesibles.

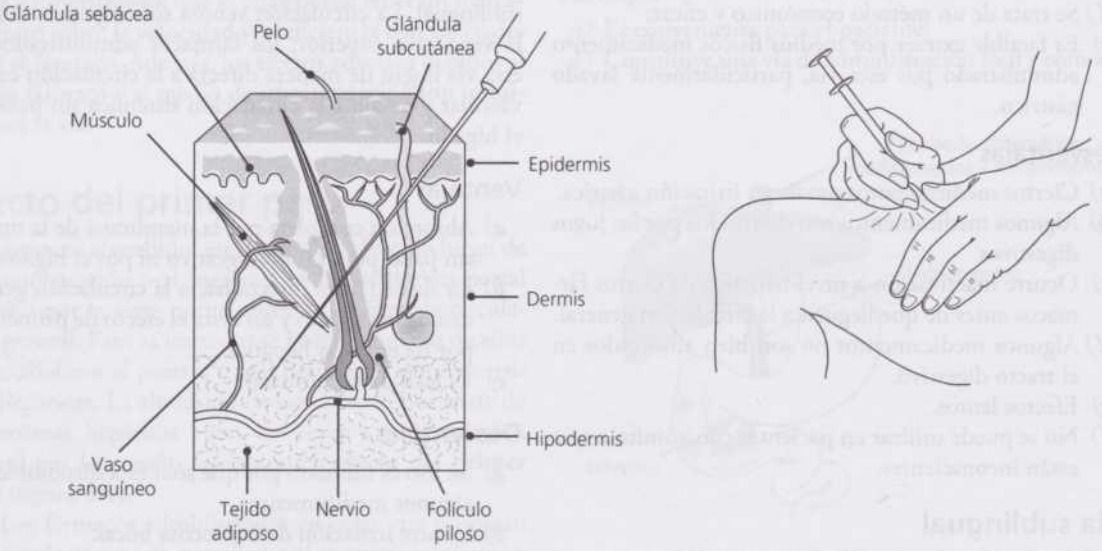

Figura 4-4. Vía de administración subcutánea o hipodérmica.

Vía subcutánea o hipodérmica

Es la introducción de un compuesto farmacológico por debajo de la piel en el tejido subcutáneo, se realiza por lo general en la cara externa del brazo o del muslo (figura 4-4).

Ventajas

a) Permite la administración eficaz de ciertos fármacos y de algunas hormonas.
b) La absorción en general es rápida y eficiente debido al acceso directo a los vasos sanguíneos del tejido subcutáneo.

Desventajas

a) Puede causar reacciones adversas.
b) No es aplicable con sustancias irritantes.

Vía intramuscular

Es la introducción de un compuesto farmacológico en el tejido muscular altamente vascularizado, por lo general se aplica a nivel de los glúteos y en la región deltoidea (figura 4-5).

Ventajas

a) Permite la inyección de sustancias levemente irritantes.
b) Permite la inyección de líquidos oleosos con acciones más lentas y sostenidas.
c) La absorción es segura.

Desventajas

a) La inyección de sustancia oleosa es capaz de provocar embolismo pulmonar con desarrollo ulterior de infarto en ese órgano.
b) Producción de escaras y abscesos locales.
c) La inyección en el nervio ciático por error, puede producir parálisis y atrofia de los músculos en el miembro inferior.

Vía intradérmica

Es la inyección de soluciones, en pequeñas cantidades, a nivel de la dermis (figura 4-6). Se realiza mediante una aguja muy fina y es empleada para efectuar anestesia local de la piel y realizar pruebas cutáneas de alergia.

Ventajas

Sus ventajas consisten en que lleva la sustancia al punto de acción.

Desventajas

Se refiere a una cierta dificultad en la técnica.

Vía intraperitoneal

Es la introducción de soluciones en la cavidad peritoneal; se realiza para efectuar el método de diálisis peritoneal (figura 4-7). Este procedimiento se emplea en los casos de insuficiencia renal, eliminación de urea y de potasio en exceso, y en las intoxicaciones por barbitúricos y salicilatos principalmente.

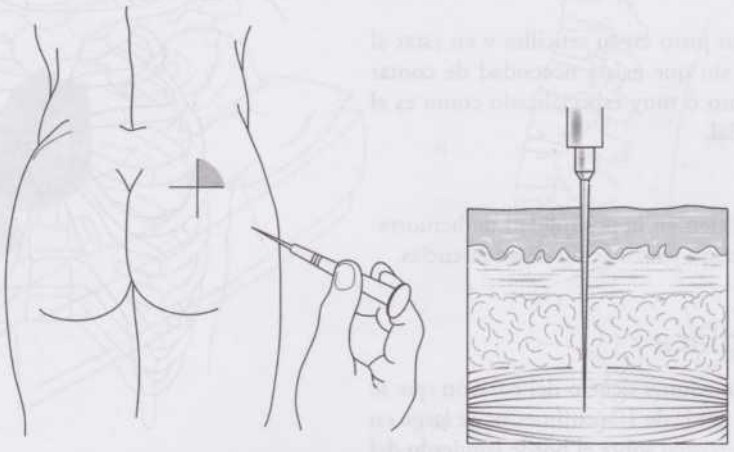

Figura 4-5. Vía de administración intramuscular.

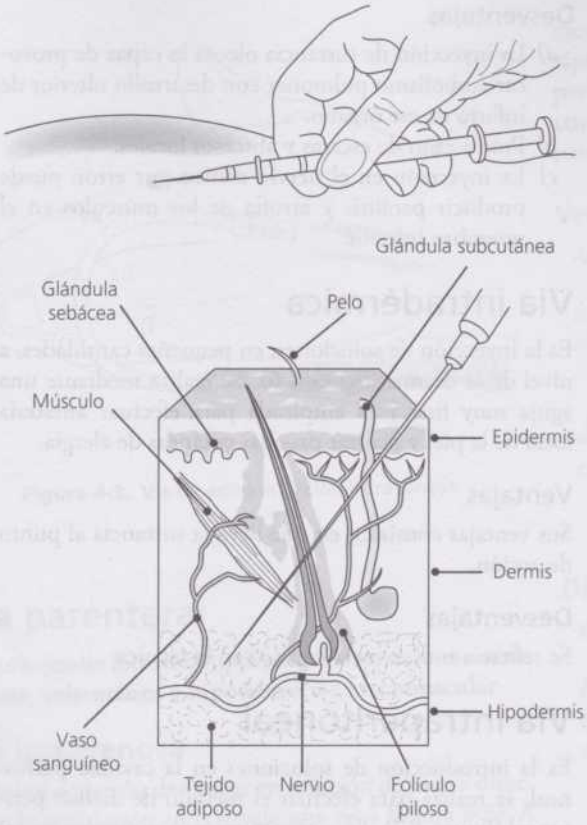

Figura 4-6. Vía de administración intradérmica.

Ventajas

Sus ventajas consisten justo en su sencillez y en estar al alcance del médico, sin que exista necesidad de contar con un equipo costoso o muy especializado como es el caso del riñón artificial.

Desventajas

Sus desventajas consisten en la posibilidad de hemorragia, peritonitis, infección y formación de adherencias.

Vía intracardiaca

Es la inyección de soluciones dentro del corazón que se realiza mediante una aguja de 10 centímetros de largo en el cuarto espacio intercostal sobre el borde izquierdo del esternón (figura 4-8). Se utiliza de manera exclusiva al

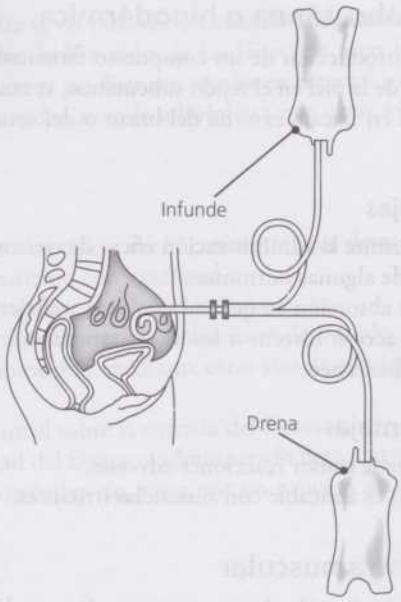

Figura 4-7. Vía de administración intraperitoneal.

administrar adrenalina para estimular un corazón detenido, caso de extrema urgencia en que la inyección intravenosa es inoperante por haber cesado la circulación.

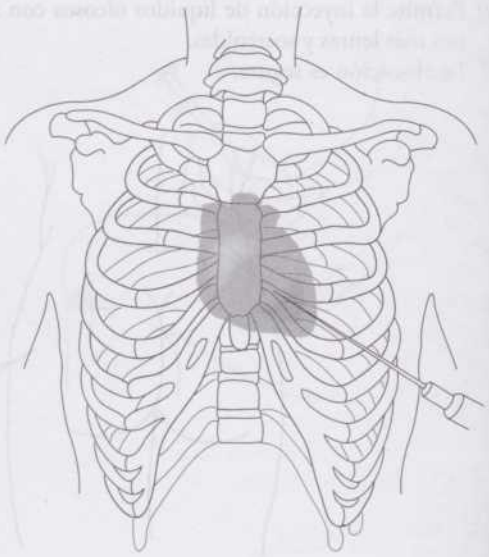

Figura 4-8. Vía de administración intracardiaca.

Ventajas

Sus ventajas consisten en la posibilidad de actuar directamente sobre el miocardio en los casos de grave urgencia.

Desventajas

Sus principales desventajas estriban en las dificultades técnicas.

Vía intraarterial

Es la inyección de un fármaco dentro de una arteria; este procedimiento se realiza con los agentes antineoplásicos para tratar tumores localizados.

Ventajas

Las ventajas en la administración arterial consisten justo en la posibilidad de actuar de modo directo con la droga sobre el órgano afectado sin acciones sistémicas.

Desventajas

Las desventajas consisten en las dificultades técnicas y en la posibilidad de escapes de la droga a la circulación general, con los efectos tóxicos consiguientes en el caso de los antineoplásicos.

Vía subaracnoidea o intratecal

Es la inyección de drogas en el líquido cefalorraquídeo, casi siempre por punción lumbar, para ejercer efectos locales sobre la médula espinal, meninges cerebrospinales y raíces raquídeas (figura 4-9).

A menudo se emplea la vía intratecal para efectuar la anestesia local de las raíces o anestesia raquídea, y para introducir drogas que no pasan fácilmente desde la sangre al líquido cefalorraquídeo y que deben actuar sobre las meninges.

Ventajas

Las ventajas de esta vía consisten en la posibilidad de actuar de forma eficiente sobre las meninges y raíces raquídeas.

Desventajas

Sus desventajas consisten en la dificultad técnica y la posibilidad de que ocurran efectos adversos como sobreinfecciones, hemorragias y parálisis.

Vía intraósea

Es la administración de soluciones en la médula ósea por punción del esternón en el adulto o de la tibia en el niño pequeño. Se utiliza cuando está indicada la vía intravenosa, pero no existen venas disponibles (figura 4-10).

Ventajas

Las ventajas consisten en su rapidez de acción.

Desventajas

Las desventajas son las dificultades técnicas, de manera que en la actualidad se emplea muy poco.

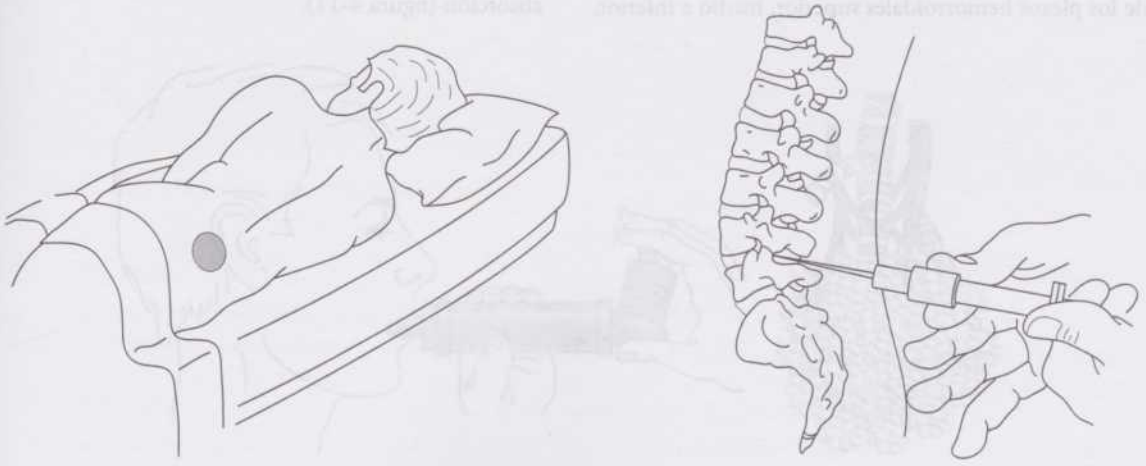

Figura 4-9. Vía de administración subaracnoidea o intratecal.

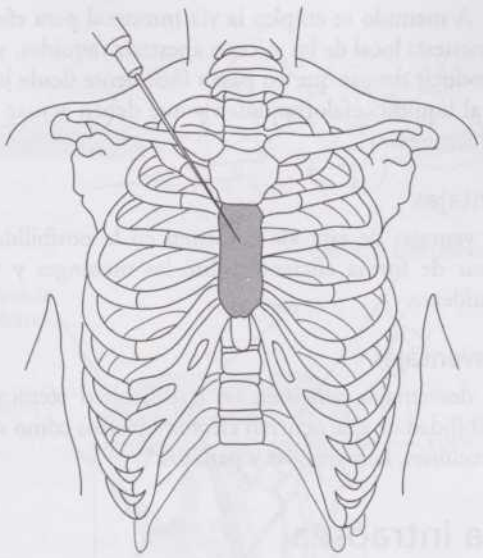

Figura 4-10. Vía de administración intraósea.

Vía rectal

Es la administración de sustancias en forma de supositorio a través del ano en el recto, con el fin de actuar localmente o bien producir efectos sistémicos luego de la absorción.

El recto es una estructura muy vascularizada a través de los plexos hemorroidales superior, medio e inferior.

Ventajas

a) Absorción más rápida que por vía bucal.
b) Permite emplear drogas que se destruyen en el estómago o en el intestino delgado.
c) Evita de forma parcial el pasaje por el hígado con menor inactivación de las drogas, ya que éstas cruzan la vena porta y no penetran directamente al hígado.
d) Evita la acción de las drogas sobre el estómago pudiendo emplearse en caso de gastritis y úlcera.
e) Puede emplearse cuando la vía bucal no es opción debido a vómito, inconsciencia o falta de cooperación en caso de niños y enfermos mentales.

Desventajas

a) La absorción no es tan regular ni eficaz como con la administración parenteral.
b) Es incómoda para ciertas personas.
c) La presencia de heces en la ampolla rectal dificulta la absorción.
d) Cabe la posibilidad de que exista irritación rectal producida por las drogas.
e) Lesiones como fisura anal o hemorroides inflamadas dificultan e incluso impiden el empleo de esa vía.
f) No se puede emplear en los casos de diarrea.

Vía inhalatoria

Alude a la administración de drogas vehiculizadas por el aire inspirado, con el fin de obtener efectos locales sobre la mucosa respiratoria o bien generales después de la absorción (figura 4-11).

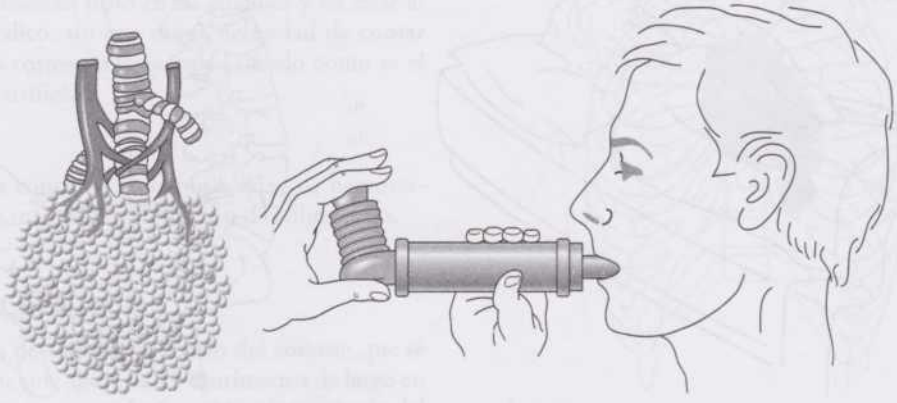

Figura 4-11. Vía de administración inhalatoria.

Ventajas

a) Rapidez de los efectos locales y sistémicos.
b) Es cómoda para el paciente.
c) Los efectos generales desaparecen con rapidez.

Desventajas

a) Irritación de la mucosa del tracto respiratorio.
b) Fugacidad de acción.
c) Necesidad de aparatos para la inhalación de gases aerosoles.
d) Es costosa.

Vía tópica

Es la aplicación de fármaco a nivel de la piel y de las mucosas: conjuntiva, nasofaringe, bucofaringe, oftálmica, ótica, vagina, etc. Se utiliza para obtener efectos locales (figura 4-12).

Ventajas

Permite una acción directa sobre las superficies enfermas, con alta concentración de las drogas. Es de técnica sencilla y resulta económica.

Desventajas

Acción escasa o nula sobre las capas profundas de la piel. Posibilidad de efectos tóxicos por absorción cutánea si la superficie tratada es extensa o la piel se encuentra lesionada. La comunicación del ojo y la nariz con la faringe puede provocar sensación de sabor desagradable.

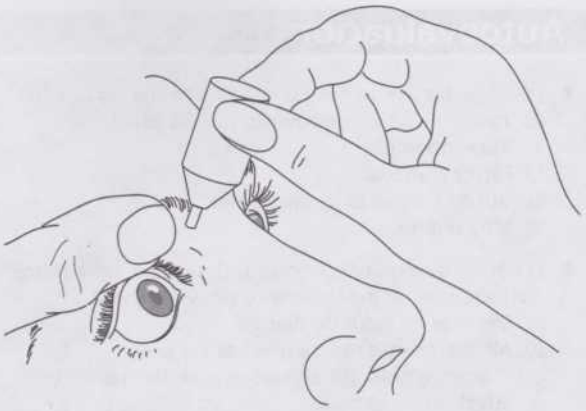

Figura 4-12. Vía de administración tópica.

Otras vías de administración

Además de las vías habituales deseadas, existen otras no intencionadas; por ejemplo, la absorción a través de la placenta o de la leche materna, por inyección fetal directa a través de una puerta de entrada pulmonar, cutánea o conjuntival.

Autoevaluación

1. ¿Cuál de las siguientes no es una ventaja en la administración de un medicamento por vía oral?
   a) Vía económica.
   b) Fácil y cómoda.
   c) Útil en pacientes inconscientes.
   d) Muy segura.

2. ¿Cuál de las siguientes no es una ventaja en la administración de un medicamento por vía rectal?
   a) Emplear en casos de diarrea.
   b) Absorción más rápida que por vía bucal.
   c) Pueden emplearse drogas que se destruyen en el intestino delgado.
   d) Evita parcialmente el pasaje de las drogas por el hígado.

3. La administración de drogas en la médula ósea por punción del esternón en el adulto o de la tibia en el niño pequeño se denomina:

   _____

   _____

4. La administración de drogas vehiculizadas por el aire inspirado se denomina:

   _____

   _____

Instrucciones: relacione las columnas derecha e izquierda según corresponda.

5. Posibilidad de actuar de manera directa sobre el órgano afectado... ( )
6. Posibilidad de actuar sobre las meninges y raíces raquídeas... ( )
7. Permite la administración de grandes volúmenes de líquido... ( )
8. Permite una acción directa sobre las superficies enfermas, con alta concentración de las drogas... ( )
9. Posibilidad de actuar directamente sobre el miocardio en caso de grave urgencia... ( )
10. Absorción directa hacia la circulación general casi de inmediato, con lo que evita el efecto de primer paso por las enzimas hepáticas... ( )

a) Vía tópica

b) Vía sublingual

c) Vía intracardiaca

d) Vía intratecal

e) Vía intravenosa

f) Vía intraarterial

Capítulo 5 Posología

Definición

La posología puede definirse como **la rama de la farmacología que se encarga de estudiar las dosis de los medicamentos.**

La dosis estándar de un medicamento está determinada a partir de pruebas realizadas en personas sanas y en pacientes con capacidad promedio de absorber, distribuir, metabolizar y eliminar el medicamento.

Dosis

La dosis es la cantidad de droga que se debe suministrar para producir un efecto determinado.

Dosificación

Es la estimación de la dosis para un fin determinado.

Dosis terapéutica

Se refiere a la capacidad de producir el efecto terapéutico deseado en el paciente.

Dosis mínima

Alude a la menor cantidad de medicamento que debe administrarse para producir el efecto terapéutico.

Dosis máxima

Es la mayor cantidad de medicamento que puede ser tolerada por el individuo sin que comience a experimentar efectos tóxicos.

Dosis tóxica

Es aquella que genera efectos indeseables o adversos.

Dosis letal

Nivel de medicamento en el organismo capaz de ocasionar la muerte.

Dosis media

Con esta expresión se alude a la que produce un efecto farmacológico determinado en alrededor de 50% de una población determinada.

Dosis de mantenimiento

Refiere a la administración de un fármaco de tal forma que mantenga una concentración estable en el organismo.

Dosis de carga

Es una dosis o una serie de ellas que son aplicadas al comienzo de un tratamiento con el fin de alcanzar pronto la concentración deseada.

Formas farmacéuticas

Para su administración, los medicamentos están sometidos a una serie de procesos de manufactura cuyo producto final es la forma farmacéutica.

La **forma farmacéutica** se puede definir como **el estado físico final en el que se presenta un fármaco para ser administrado a un paciente**, de modo que esta

formulación está compuesta de una mezcla de sustancias activas con otros compuestos inertes.

Una **sustancia activa** es aquel elemento químico que es capaz de causar una modificación en las funciones fisiológicas y bioquímicas del organismo. Por otra parte, los **compuestos inertes** son excipientes que son parte de la forma farmacéutica.

Las formas farmacéuticas deben reunir ciertas características específicas como **consistencia**, **facilidad de manejo**, **estabilidad**, **forma**, **olor**, **sabor**, **pH neutro**, etcétera.

De acuerdo con la vía de su administración, las formas farmacéuticas se clasifican en aquellas elaboradas para la administración **oral**, **parenteral**, **tópica** e **inhalada**.

A continuación considere una breve descripción de las formas farmacéuticas más utilizadas en la práctica médica.

- **Tableta, grageas o comprimidos:** Forma sólida de dosificación que contiene sustancias medicinales con diluyentes apropiados o sin ellos. Puede variar en forma, tamaño y peso. Se clasifica de acuerdo con el método de elaboración como tableta moldeada o tableta comprimida.
- **Cápsulas:** Cubiertas de gelatina que se llenan de sustancias sólidas o líquidas y se administran por deglución. Existen tres tipos: cápsulas duras para drogas sólidas, elásticas y perlas para líquidos.
- **Suspensión:** Líquido en el cual se dispersan partículas sólidas sin llegar a disolverse, la dispersión se mantiene mediante remoción o agitación. Si se deja en reposo, las partículas sólidas se sedimentan en el fondo del recipiente.
- **Jarabe:** Solución acuosa concentrada de azúcar, viscosa, donde se encuentra disuelto el compuesto activo.
- **Ampolleta:** Cápsula de vidrio, cerrada de forma hermética, que contiene un líquido inyectable.
- **Solución:** Preparado líquido cristalino y homogéneo obtenido por disolución de sustancias activas en agua.
- **Pomada:** Preparado semisólido de aplicación tópica que suele contener un medicamento, se utiliza como analgésico local, anestésico, antiinfeccioso, astringente, despigmentante, irritante y queratólico.
- **Crema:** Mezcla líquida de consistencia espesa. Se usa a menudo como medio para aplicar medicación en la superficie corporal.
- **Loción:** Preparado líquido que se aplica de forma externa para proteger la piel o tratar una enfermedad dermatológica.
- **Óvulos:** Excipiente hecho por glicerina o manteca de cacao, de forma ovoide, para facilitar la administración de algunos medicamentos en el cuerpo.
- **Supositorio:** Preparado sólido a temperatura ambiente de forma cónica, destinado a introducirse por vía rectal y que se funde, ablanda o disuelve a la temperatura del cuerpo.
- **Aerosol:** Mezcla heterogénea de partículas sólidas o líquidas suspendidas en un gas, envasada bajo presión y que libera el o los principios activos al accionar un sistema propulsor de válvulas. El término aerosol se refiere tanto a las partículas como al gas en el que las partículas están suspendidas.

Normas para una prescripción

Las normas para una prescripción son una serie de recomendaciones que todos los médicos deben tomar en cuenta antes de elaborarla. Estas recomendaciones están resumidas en los 10 puntos siguientes:

1. El uso de medicamentos debe hacerse sólo cuando se requieren con certeza.
2. Es importante utilizar el medicamento más sencillo y efectivo contra la enfermedad.
3. Debe evitarse la aplicación simultánea de múltiples fármacos.
4. En cada paciente es necesario ajustar la dosis de los medicamentos administrados.
5. El uso de cada medicamento debe explicarse tanto al paciente como a sus familiares.
6. En la receta médica deben especificarse las indicaciones higiénico-dietéticas pertinentes relacionadas con el tratamiento.
7. Es importante que el médico conozca la presentación farmacéutica de los medicamentos.
8. El médico debe prevenir los efectos desfavorables de los medicamentos.
9. También es importante que el facultativo se mantenga al tanto de los precios de los medicamentos que prescribe.
10. Asimismo, el médico debe conocer su responsabilidad al prescribir un medicamento:
    a) Seleccionar el medicamento correcto y conocer con precisión su presentación farmacéutica.

b) Conocer la farmacodinamia, la farmacocinética, las indicaciones y contraindicaciones, las posibles reacciones secundarias y adversas así como las interacciones y tener en mente cualesquiera restricciones de uso de los medicamentos durante el embarazo o la lactancia.

c) Estar al tanto de dosis, vía de administración, sobredosificación y las medidas a tomar en caso de ingestión accidental.

Autoevaluación

1. La rama de la farmacología que estudia las dosis de los medicamentos se denomina:
   a) Toxicología.
   b) Farmacoterapia.
   c) Posología.
   d) Farmacotecnia.
2. La mayor cantidad de medicamento que puede ser tolerado antes de que el paciente experimente efectos tóxicos se denomina:
   a) Dosis letal.
   b) Dosis máxima.
   c) Dosis de mantenimiento.
   d) Dosis tóxica.
3. La administración de un fármaco de tal forma que se mantenga una concentración estable en el organismo se conoce como:
   a) Dosis de carga.
   b) Dosis de mantenimiento.
   c) Dosis media.
   d) Dosis mínima.

Instrucciones: relacione las columnas derecha e izquierda según corresponda.

4. Forma sólida de dosificación que contiene sustancias medicinales con diluyentes apropiados o sin ellos... ( )
5. Cubiertas de gelatina que se llenan de sustancias sólidas o líquidas y se administran por deglución... ( )
6. Preparados semisólidos de aplicación tópica que suelen contener un medicamento... ( )
7. Preparado líquido que se aplica de forma externa para proteger la piel o para tratar una enfermedad dermatológica... ( )
8. Solución acuosa concentrada de azúcar, viscosa, donde se encuentra disuelto el compuesto activo... ( )
9. Líquido en el cual se dispersan partículas sólidas sin llegar a disolverse... ( )
10. Preparado líquido cristalino y homogéneo obtenido por disolución de sustancias activas en agua... ( )

a) Loción
b) Suspensión
c) Tableta
d) Pomada
e) Cápsulas
f) Solución
g) Jarabe

Sección II

Farmacología del sistema nervioso autónomo y central

CONTENIDO

Capítulo

6 Farmacología del sistema nervioso autónomo

7 Fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia

8 Fármacos antipsicóticos, antidepresivos y ansiolíticos

9 Fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson

10 Analgésicos opioides y antagonistas

Capítulo 6 Farmacología del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso central (SNC) se divide en **sistema nervioso autónomo** y **sistema nervioso somático**; el segundo regula las funciones voluntarias como movimiento, respiración y postura. Este sistema inerva de forma exclusiva al músculo esquelético y contiene fibras nerviosas largas que se originan en la médula espinal y que terminan de manera directa en la unión neuromuscular del músculo esquelético.

El sistema nervioso autónomo —también conocido como sistema nervioso vegetativo, visceral— controla las funciones involuntarias; regula la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción, la contracción y dilatación de vasos sanguíneos, la contracción y relajación del músculo liso, acomodación visual o foco visual, respuesta pupilar a la luz y secreción de las glándulas exocrinas y endocrinas. En resumen, el sistema nervioso autónomo regula funciones como digestión, circulación, respiración, metabolismo y excreción.

Es importante mencionar que la mayor parte de los músculos y tejidos del organismo está inervada por fibras nerviosas del sistema nervioso autónomo. Los músculos y tejidos inervados incluyen al músculo liso, músculo cardiaco y las glándulas. Las fibras nerviosas se dividen en dos tipos: **viscerosensitivas** (aferentes), y **visceromotoras** y **secretoras** (eferentes).

Las fibras aferentes transmiten información desde la periferia al SNC, como tacto, dolor, presión, olfato, gusto, temperatura, sonido, presión de los vasos sanguíneos, sensación visceral y la regulación de reflejos respiratorios. De esa forma, el SNC recibe de modo constante información desde la periferia y desde órganos internos.

Las neuronas de las fibras sensitivas se localizan en los ganglios espinales, mientras que las fibras eferentes forman grupos distribuidos por todo el cuerpo, en los llamados ganglios autonómicos; estos últimos dividen las vías nerviosas en dos secciones denominadas preganglionares y posganglionares. En general, las fibras preganglionares son mielinizadas y las posganglionares son amielinizadas. El sistema nervioso autónomo difiere del sistema nervioso somático en que tiene una sinapsis ganglionar en la vía eferente.

División del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo está formado por el sistema nervioso **simpático**, el sistema nervioso **parasimpático** y el sistema nervioso **intestinal**.

Sistema nervioso simpático

Al sistema nervioso simpático se le denomina sistema **toracolumbar**, por su ubicación anatómica. Se origina en núcleos dentro del SNC y emite fibras preganglionares eferentes que salen del tallo encefálico o la médula espinal y terminan en los ganglios motores (figura 6-1).

Las fibras preganglionares salen del SNC a través de los nervios raquídeos torácicos y lumbares (**T1** a **L2**).

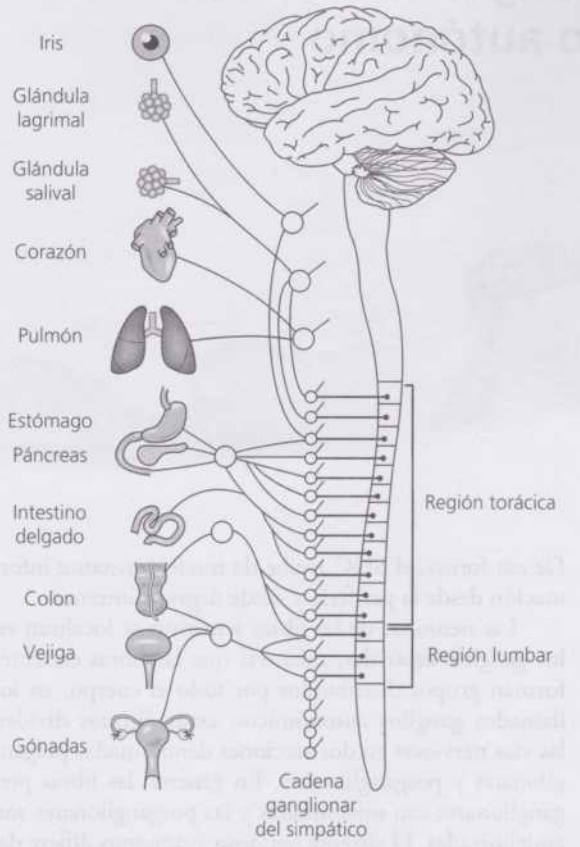

Figura 6-1. Sistema nervioso simpático.

En el sistema simpático los ganglios se localizan cerca de la columna vertebral por lo que las fibras preganglionares son cortas, mientras que las posganglionares que conectan con los órganos son largas.

La mayor parte de las fibras preganglionares simpáticas terminan en ganglios situados en las cadenas paravertebrales, a cada lado de la columna vertebral. El resto de las fibras preganglionares simpáticas terminan en ganglios prevertebrales, por delante de las vértebras; a partir de éstos, las fibras simpáticas posganglionares llegan a los tejidos inervados.

El sistema nervioso simpático es estimulado por el ejercicio físico ocasionando un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca, dilatación de las pupilas y aumento de la respiración. Al mismo tiempo se reduce la actividad peristáltica y la secreción de las glándulas intestinales.

Sistema nervioso parasimpático

El sistema nervioso parasimpático —también denominado sistema **craneosacro**, por su origen— se origina en núcleos dentro del SNC y emite fibras preganglionares eferentes que salen del tallo encefálico o la médula espinal y terminan en los ganglios motores (figura 6-2).

Las fibras preganglionares salen del SNC a través de los núcleos de los nervios craneales (**tercero**, **séptimo**, **noveno** y **décimo**), la segunda y cuarta raíces raquídeas sacras (**S2** a **S4**).

En el sistema parasimpático, los ganglios se encuentran próximos a los órganos inervados por lo que las fibras preganglionares son largas y las posganglionares son cor-

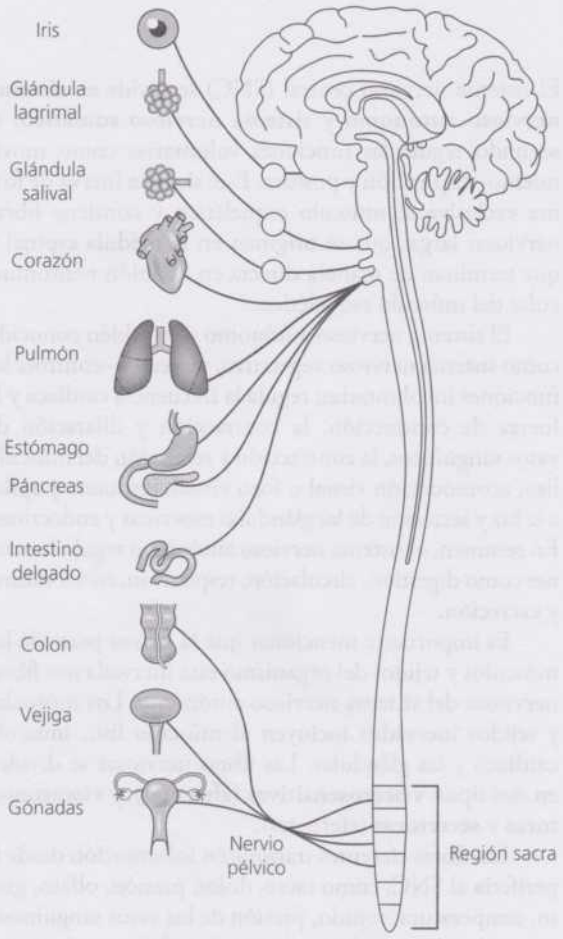

Figura 6-2. Sistema nervioso parasimpático.

tas. La mayoría de las fibras preganglionares parasimpáticas terminan en células ganglionares distribuidas en redes en el interior de las paredes de órganos inervados.

Cuando predomina el sistema nervioso parasimpático reduce la respiración y el ritmo cardiaco, origina contracción del músculo liso con afectación bronquial, miosis, estimula el sistema gastrointestinal incluyendo la defecación y la producción de orina, y la regeneración del cuerpo que tiene lugar durante el sueño.

Existe inervación parasimpática de varias estructuras de cabeza y cuello; sin embargo, la mayor distribución se encuentra en las vísceras. No hay inervación parasimpática en piel y músculos.

Sistema nervioso intestinal

Es considerado como la tercera rama del sistema nervioso autónomo; se trata de un complejo neural muy organizado localizado en el aparato digestivo. Está formado por dos plexos: el **plexo mientérico de Auerbach** que controla la actividad de los estratos musculares y el **plexo submucoso de Meissner** el cual controla la capa mucosa y las glándulas intestinales. Recibe fibras preganglionares desde el sistema nervioso parasimpático y posganglionares del sistema nervioso simpático.

Transmisión de los impulsos en el sistema nervioso autónomo

En la transmisión de los impulsos nerviosos del sistema simpático interviene la noradrenalina como neurotransmisor, mientras que en el parasimpático interviene la acetilcolina por lo que ambos sistemas reciben el nombre de **sistema adrenérgico** y **sistema colinérgico**, respectivamente.

Neurotransmisores del sistema nervioso simpático

En la mayor parte de los tejidos, la noradrenalina (norepinefrina) es el transmisor que se libera desde las fibras simpáticas posganglionares. En las terminaciones nerviosas presinápticas, la síntesis de la noradrenalina se inicia a partir de la tirosina, la tirosinahidroxilasa hidroxila la tirosina para formar dihidroxifenilamina (dopa), la dopa es descarboxilada por la dopa descarboxilasa para formar dopamina. La dopamina es transportada hacia las vesículas transmisoras donde es hidroxilada por la dopamina β-hidroxilasa para formar la noradrenalina.

La noradrenalina se almacena en las vesículas transmisoras, mediante un proceso dependiente de calcio, estas vesículas liberan la noradrenalina mediante exocitosis desde la terminación nerviosa de las fibras posganglionares del sistema nervioso simpático, excepto en las glándulas sudoríparas termorreguladoras donde el neurotransmisor es la acetilcolina.

La acción de la noradrenalina termina principalmente por transporte activo hacia la terminación nerviosa desde el espacio extracelular, dicho proceso es llamado captación. La noradrenalina es transportada por un segundo sistema transportador a las vesículas de almacenamiento. Sufre degradación en las terminaciones nerviosas y en las células efectoras por la acción de la monoaminooxidasa (MAO) mitocondrial y la catecol-*O*-metil transferasa.

Neurotransmisores del sistema nervioso parasimpático

La acetilcolina es el principal neurotransmisor de las sinapsis de todos los ganglios del sistema nervioso simpático y parasimpático, los dos sistemas secretan la acetilcolina a nivel preganglionar. Se sintetiza en la terminal axonal y se deposita en vesículas sinápticas.

Su síntesis se realiza en la terminación axonal por la unión del grupo acetilo o acetato de la acetilcoenzima A con la colina, los cuales se unen mediante la acción de la acetilcolina transferasa; esta reacción tiene lugar en su mayor parte en las terminales nerviosas. La acetilcolina se almacena en las vesículas, en las terminaciones nerviosas y se libera por medio de un proceso de exocitosis dependiente de calcio. Su liberación puede ser bloqueada por la toxina botulínica. Después de su liberación la acetilcolina se hidroliza rápido a colina y acetato por la acción de la acetilcolinesterasa tisular y también por la butirilcolinesterasa, llamada seudocolinesterasa.

Receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos se clasifican en dos tipos, α y β, además en subtipos.

Receptores adrenérgicos α

Los receptores adrenérgicos α se clasifican en dos subtipos principales α_1 y α_2. Los receptores α_1 se localizan en las células efectoras postsinápticas, principalmente en las **células del músculo liso vascular**, **uréter**, **útero**, **esfín-**

teres vesicales, **gastrointestinal** y **glándulas salivales** y **sudoríparas**. Su acción en el músculo liso es de constricción, excepto a nivel gastrointestinal produce relajación; también su activación produce midriasis.

Los receptores α_2 se localizan principalmente en el **SNC (cerebral y medular)**, en las **terminaciones nerviosas adrenérgicas presinápticas**, en las **plaquetas** y en las **células beta del páncreas**. Su estimulación provoca una inhibición de la liberación de noradrenalina y una disminución del flujo simpático con un aumento del parasimpático. La consecuencia es bradicardia, vasodilatación, hipotensión, efecto inotrópico negativo.

Receptores adrenérgicos β

Los receptores adrenérgicos β se dividen en tres subtipos principales β_1, β_2 y β_3.

Receptores adrenérgicos β_1

Los receptores β_1 son postsinápticos y se encuentran en el **miocardio**, **sistema de conducción**, **aparato yuxtaglomerular** y **adipocitos**. Su estimulación provoca efecto cronotrópico e inotrópico positivo, aumento de la velocidad de conducción, la secreción de renina en los riñones y la lipólisis en las células adiposas.

Receptores adrenérgicos β_2

Los receptores β_2 son presinápticos y postsinápticos. Los presinápticos tienen un efecto opuesto a la estimulación de los receptores α_2, aumentan la liberación de noradrenalina endógena en la sinapsis.

Los postsinápticos se hallan en el **músculo liso de los vasos sanguíneos**, **piel**, **bronquios**, **útero**, **tracto gastrointestinal**, **vejiga** y **páncreas**. La estimulación de estos receptores provoca relajación del músculo liso, vasodilatación, broncodilatación y relajación uterina.

Receptores adrenérgicos β_3

Los receptores adrenérgicos β_3 se localizan en el **tejido adiposo**, su activación produce aumento en la lipólisis.

Fármacos simpaticomiméticos

Los fármacos simpaticomiméticos se clasifican en **fármacos de acción directa** o **indirecta** para activar a los receptores adrenérgicos presinápticos y postsinápticos. Los fármacos simpaticomiméticos de acción directa (**adrenalina**, **noradrenalina** y **dopamina**) se combinan de manera directa con los receptores adrenérgicos y ocasionan su activación. En cambio los fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta pueden actuar en las terminaciones nerviosas para aumentar la liberación de las catecolaminas almacenadas (**anfetaminas**), o pueden actuar en la membrana presináptica, para bloquear la recaptación de las catecolaminas previamente liberadas por las terminaciones nerviosas (**antidepresivos tricíclicos**).

Efectos farmacológicos

Aparato cardiovascular

Los **agonistas de los receptores** β_1 aumentan la frecuencia cardiaca, la fuerza de contracción miocárdica e incrementan la velocidad de conducción a través del nodo AV (auriculoventricular). Aumentan la lipólisis en los adipositos y la secreción de renina en los riñones.

Los **agonistas** β_2 producen relajación del músculo liso vascular que puede causar un aumento del reflejo de la frecuencia cardiaca.

Los **agonistas de los receptores** α_1 producen contracción del músculo liso vascular y provocan aumento de la resistencia periférica y del retorno venoso.

Los **agonistas de los receptores** α_2 disminuyen la tensión arterial por una acción presináptica en las neuronas del SNC, inhibiendo el sistema simpático.

Aparato respiratorio

Los **agonistas de los receptores** β_2 producen relajación del músculo liso bronquial y disminución de la resistencia de las vías respiratorias.

Ojo

Los **agonistas de los receptores** α_1 contraen el músculo radial del iris y dilatan la pupila (midriasis). Estos fármacos aumentan la salida de humor acuoso desde el ojo.

Tracto gastrointestinal

Los agonistas de los receptores α_1 y de los receptores β_1 relajan el músculo liso gastrointestinal. Los **agonistas de los receptores** α_1 producen contracción de los esfínteres gastrointestinales.

Efectos metabólicos y endocrinos

Los agonistas de los receptores β_2 aumentan la glucogenólisis en el músculo esquelético y en el hígado, aumentan la lipólisis en los adipocitos. También aumentan la secreción de insulina; en cambio los agonistas de los receptores α_2 la disminuyen.

Tracto genitourinario

Los **agonistas de los receptores** α_1 aumentan el tono del esfínter en la vejiga y en la próstata, los **agonistas de los receptores** β_2 producen relajación del músculo liso uterino y de la pared vesical.

Usos terapéuticos

Considere la siguiente descripción sobre los fármacos simpaticomiméticos más utilizados en la clínica.

Adrenalina (epinefrina)

La adrenalina (es un agonista de los receptores α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3). Aumenta la tensión sistólica por los efectos cronotrópico e inotrópico positivos e incrementa el flujo sanguíneo coronario. Relaja el músculo liso bronquial; aumenta el drenaje del humor acuoso y ocasiona disminución de la presión en el glaucoma de ángulo abierto. Dilata la pupila por la contracción del músculo radial del ojo.

La adrenalina es el medicamento de elección para el tratamiento de **angioedema relacionado con choque anafiláctico**. Se utiliza en el tratamiento urgente de **paro cardiaco**, ya que aumenta el automatismo y la frecuencia ventricular. También es empleada en **combinación con anestésicos locales** durante el bloqueo para disminuir el flujo sanguíneo por lo que prolonga la acción anestésica local.

Noradrenalina (norepinefrina)

Tiene efecto sobre los receptores α_1, α_2, β_1 y muestra una actividad escasa en los receptores β_2. Aumenta la resistencia periférica y la tensión arterial. Se utiliza en caso de **hipotensión arterial aguda** cuando no existe una perfusión cardiaca adecuada.

Dopamina

La dopamina activa los **receptores adrenérgicos** β_1 y aumenta la frecuencia y la contracción cardiaca. También activa los **receptores de dopamina** D_1 postsinápticos en los vasos renales, coronarios y esplácnicos, ocasionando vasodilatación renal, cerebral y mesentérica.

A dosis alta, la dopamina activa los **receptores** α_1 y produce aumento de las resistencias vasculares sistémicas, aumento en la presión arterial y vasoconstricción renal.

La dopamina se utiliza para el tratamiento de **hipotensión arterial, insuficiencia cardiaca** y **choque cardiogénico** (véase el capítulo 13).

Dobutamina

La dobutamina es una amina simpaticomimética sintética, estimula los receptores α y β con efecto relativamente selectivo sobre los receptores β_1. Produce aumento en la frecuencia cardiaca, fuerza de contracción y, por tanto, aumenta el gasto cardiaco. Se utiliza en pacientes con **insuficiencia cardiaca**, **bradicardia** y **bloqueo cardiaco** (véase el capítulo 13).

Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_2

Los agonistas más selectivos de los receptores adrenérgicos β_2 incluyen los siguientes: **salbutamol**, **salmeterol**, **formoterol**, **terbutalina** y **oxiprenalina**.

Dichos fármacos relajan el músculo liso bronquial con menos efectos cardiacos. La selectividad de éstos sobre los receptores β_2 no es absoluta, ya que se pierde a concentraciones altas. Su uso está reservado para los tratamientos del **asma** y del **broncospasmo agudo** (véase el capítulo 30).

Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_1

La activación de los receptores α_1 en el músculo liso vascular produce contracción. En la actualidad se utilizan muy poco en la clínica los agonistas selectivos de los receptores α_1. El medicamento más utilizado es la **fenilefrina**.

La selectividad de la fenilefrina sobre los receptores α_1 no es absoluta debido a que en concentraciones elevadas activa a los receptores β. Se utiliza como **descongestionante nasal** y para producir **midriasis**.

Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_2

Estos fármacos estimulan de forma directa o indirecta a los receptores α_2 presinápticos en el centro vasomotor en el bulbo, y esto produce reducción de la actividad simpática periférica y disminución de la resistencia vascular sistémica. Los medicamentos más importantes dentro del grupo son **metildopa** y **clonidina**. Se utilizan en el tratamiento de la **hipertensión arterial** (véase el capítulo 11).

Antagonistas de los receptores adrenérgicos

Estos fármacos interactúan con los receptores adrenérgicos α y β para evitar o invertir la acción de la adrenalina y la noradrenalina de liberación endógena, o de los fármacos simpaticomiméticos administrados de forma endógena.

Antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_1

Los antagonistas selectivos de los receptores α_1 más empleados, en la clínica incluyen **prazosina** y **tamsulosina**.

Prazosina

La prazosina es el **prototipo** de los antagonistas selectivos de los receptores α_1. Produce vasodilatación arterial y venosa por lo que disminuye las resistencias periféricas y la presión arterial. Se utiliza en el **tratamiento de la hipertensión arterial** (véase el capítulo 11).

> **Nota:**
> Para cada fármaco se ofrecen sus presentaciones más comunes y utilizadas. El lector encontrará un análisis más detallado de las otras formas de presentación y sus respectivas dosificaciones en el OLC (*On-Line Learning Center*): www.mhhe.com/med/aristil_mfbc6e

Tamsulosina

La tamsulosina es uno de los medicamentos más utilizados en el **tratamiento de la hiperplasia prostática benigna** y con poco o nulo efecto sobre la hipertensión arterial.

Farmacodinamia

Es un **antagonista selectivo y competitivo de los receptores α_1 en la próstata**. Aumenta el flujo urinario máximo mediante la relajación del músculo liso de la próstata y la uretra, aliviando la obstrucción.

Farmacocinética

La tamsulosina es administrada por **vía oral**, se absorbe con rapidez en el intestino y su biodisponibilidad es casi completa. La absorción es más lenta si se ha tomado una comida antes de la administración del medicamento. Tiene una vida media de 5 a 10 horas. Se metaboliza en el hígado y se elimina por lo regular en la orina con alrededor de 9% de la dosis en forma inalterada.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza con eficacia en el **tratamiento de la hiperplasia prostática benigna**. La dosis usual es de 0.4 mg una vez al día. El medicamento se presenta en cápsulas de 0.4 mg. Otras presentaciones son tabletas de liberación prolongada.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales más frecuentes informados por el uso del medicamento son **eyaculación anormal**, estreñimiento o diarrea, náuseas y vómitos.

Contraindicaciones

El fármaco está contraindicado en caso de hipersensibilidad.

Antagonistas α_1 y betabloqueadores

Son fármacos que producen un efecto antagonista selectivo sobre los receptores α_1 y no selectivos sobre los receptores β adrenérgicos. Los medicamentos que pertenecen a este grupo son **labetalol**, **carvedilol** y **prizidiol**.

Labetalol

El labetalol es el **prototipo** del grupo. Disminuye la presión arterial por reducción de la resistencia vascular sistémica y decrece la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco.

Se utiliza en el tratamiento de la **hipertensión arterial esencial** y en ocasiones para invertir las **crisis hipertensivas relacionadas con feocromocitoma** (véase el capítulo 11).

Antagonistas de los receptores β adrenérgicos

Los antagonistas de los receptores β adrenérgicos actúan inhibiendo la respuesta al estímulo adrenérgico mediante la ocupación de los receptores β adrenérgicos localizados en el miocardio y a nivel vascular. Estos medicamentos producen los siguientes efectos:

- Disminuyen la frecuencia cardiaca, la fuerza de contracción y el gasto cardiaco y, por tanto, disminuyen la tensión arterial.

- Aumentan la resistencia de las vías respiratorias por el bloqueo de los receptores β_2.
- Disminuyen la producción del humor acuoso, lo que ocasiona una disminución de la presión intraocular.
- Reducen la liberación de renina.
- Inhiben la lipólisis por su efecto sobre los receptores β_3.
- En el hígado inhiben la glucogenólisis por su efecto sobre los receptores β_2.

Clasificación

Los antagonistas de los receptores β adrenérgicos se clasifican en dos grupos:

No selectivos (propranolol, timolol, nadolol) y **selectivos** (metoprolol, atenolol y esmolol).

Antagonistas de los receptores β adrenérgicos no selectivos

Propranolol

El propranolol es el **prototipo** de los antagonistas de los receptores β adrenérgicos no selectivos. Se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial, arritmias ventriculares y supraventriculares, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, hipertiroidismo y migraña (véase el capítulo 11).

Timolol

El timolol es un antagonista no selectivo de los receptores β adrenérgicos; es administrado por vía oral y tópica, después de su aplicación tópica se absorbe en cantidad suficiente y puede ocasionar aumento en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, disminución en la frecuencia y fuerza de la contracción cardiaca. Se usa en el tratamiento de la **hipertensión arterial**, **profilaxis de migraña** e **insuficiencia cardiaca**. La formulación oftálmica de timolol ocasiona una disminución de la presión intraocular por lo que se utiliza con éxito en los pacientes con **glaucoma de ángulo abierto**.

Antagonistas adrenérgicos selectivos β_1

Metoprolol

El metoprolol es el **prototipo** de los antagonistas adrenérgicos selectivos β_1. Ofrece mayor ventaja que los antagonistas β no selectivos en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes asmáticos. Se utiliza por lo general en el **tratamiento de la hipertensión arterial**, **arritmias ventriculares y supraventriculares**, **angina de pecho**, **infarto agudo del miocardio** e **insuficiencia cardiaca** (véase el capítulo 9).

Receptores colinérgicos

Los receptores colinérgicos se dividen en **muscarínicos** y **nicotínicos**, el nombre deriva de la estimulación selectiva de estos receptores por la muscarina y por la nicotina. Los receptores muscarínicos son activados por la muscarina y bloqueados por la atropina. En cambio los receptores nicotínicos son activados por dosis muy bajas de nicotina y bloqueados por el curare.

Receptores muscarínicos

Se localizan en las terminales neuroefectoras postsinápticas del sistema nervioso parasimpático, su estimulación produce las acciones del sistema nervioso parasimpático. Están ubicados sobre todo en las **células auriculares cardiacas**, **nodo sinusal**, **nodo AV**, **músculo liso**, **glándulas exocrinas** y **endotelio vascular**. La estimulación de los receptores muscarínicos ocasiona bradicardia, broncoconstricción, miosis, salivación, hipermotilidad gastrointestinal y aumento de la secreción gástrica.

Se han encontrado al menos tres subtipos de receptores muscarínicos. Los **receptores M_1** se localizan en las neuronas simpáticas posganglionares y en las del SNC; los **receptores M_2** se encuentran en el músculo liso y cardiaco y los **receptores M_3** se localizan en las células glandulares (células parietales gástricas, endotelio vascular y el músculo liso vascular).

La activación de los receptores M_2 inhibe la adenilciclasa, disminución de AMP cíclico, activación de los canales de potasio e inhibición de los canales de calcio, lo que produce hiperpolarización e inhibición de la excitabilidad.

Los agonistas colinérgicos actúan en los receptores muscarínicos M_3 de las células endoteliales para activar la liberación de óxido nítrico que difunde al músculo liso vascular produciendo relajación.

Receptores nicotínicos

Los receptores nicotínicos se localizan en la unión neuromuscular esquelética, ganglios autónomos tanto simpático como parasimpático, médula suprarrenal y SNC.

Las sustancias que estimulan los receptores nicotínicos excitan las fibras posganglionares de ambos sistemas simpático y parasimpático.

En el músculo esquelético la acetilcolina interactúa con receptores nicotínicos, abriendo el canal y permitiendo el paso de los iones, principalmente de sodio. La corriente de sodio provoca la despolarización de la membrana y la propagación del potencial de acción, causando la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, lo cual produce contracción del músculo.

Fármacos parasimpaticomiméticos

Actúan por dos mecanismos diferentes: activan en forma directa los receptores colinérgicos o inhiben la acetilcolinesterasa con lo que bloquean la acción de terminación de la acetilcolina endógena.

Los parasimpaticomiméticos de acción directa, al igual que la acetilcolina, pueden actuar sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos de manera selectiva o activar sólo uno de los dos.

Agonistas de receptores colinérgicos muscarínicos de acción directa

Los medicamentos más importantes del grupo incluyen: **acetilcolina** y **carbacol**, mismos que actúan sobre ambos receptores; **muscarina**, **pilocarpina** y **betanecol**, que actúan sólo en los receptores muscarínicos, así como **nicotina** y **succinilcolina**, que sólo actúan sobre los nicotínicos.

El betanecol y el carbacol son ésteres de colina, y en su estructura son similares a la acetilcolina, pero mucho más resistentes a la hidrólisis de la acetilcolinesterasa en tanto que la pilocarpina es un alcaloide.

Efectos farmacológicos

Ojo

Estos fármacos producen contracción del músculo liso del constrictor de la pupila lo que provoca miosis. Además, generan contracción de las fibras musculares lisas circulares del músculo ciliar y el iris, lo que produce espasmo de la acomodación y aumento de la salida del humor acuoso, respectivamente, tras lo cual disminuye la presión intraocular.

Sistema cardiovascular

Generan un efecto cronotrópico negativo y disminuyen la velocidad de conducción. No producen efecto inotrópico negativo porque no existen receptores muscarínicos ni inervación parasimpática en los ventrículos.

Provocan vasodilatación del músculo liso vascular debido a la liberación de óxido nítrico. El músculo liso vascular posee receptores muscarínicos, pero no inervación parasimpática. Por ello, los agonistas de receptores colinérgicos muscarínicos de acción directa producen hipotensión arterial, misma que ocasiona una fuerte taquicardia compensatoria.

Tracto gastrointestinal

Estos fármacos aumentan la contracción y el tono del músculo liso, junto con incremento de la actividad peristáltica y la motilidad; de modo que aumentan la salivación y la secreción ácida.

Tracto urinario

Aumentan la contracción del uréter y del músculo liso vesical. Elevan la relajación del esfínter urinario.

Aparato respiratorio

Producen contracción del músculo liso de las vías respiratorias, lo cual ocasiona broncoconstricción y aumento de las secreciones bronquiales.

Glándulas exocrinas

Aumentan la secreción de las glándulas lagrimales, salivales y sudoríparas.

Usos terapéuticos

Son utilizados a menudo para tratar enfermedades oculares, gastrointestinales, del tracto urinario, de la unión neuromuscular y cardiacas. El **betanecol** se emplea para estimular la actividad motora del músculo liso del tracto urinario y evitar la retención de orina. La **pilocarpina** se usa para tratar el glaucoma de ángulo abierto.

Parasimpaticomiméticos de acción indirecta

Tales fármacos inhiben la acetilcolinesterasa y aumentan los niveles de la acetilcolina tanto en los receptores muscarínicos como nicotínicos.

Clasificación

Se clasifican en **inhibidores de la colinesterasa de acción corta** (edrofonio) e **inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada** (neostigmina, piridostigmina y fisostigmina).

Usos terapéuticos

El **edrofonio** se utiliza para establecer el diagnóstico de miastenia grave, una enfermedad autoinmunitaria en la cual los receptores nicotínicos del músculo esquelético se destruyen en forma progresiva y se produce una debilidad muscular grave. Al administrar pequeñas dosis de edrofonio por vía parenteral se incrementa la fuerza muscular en los pacientes con miastenia no tratados.

En cambio la ***piridostigmina*** *y la* **neostigmina** son utilizadas por vía oral para el tratamiento a largo plazo de miastenia grave.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de los parasimpaticomiméticos de acción indirecta son estimulación colinérgica excesiva lo cual ocasiona **debilidad muscular**, **calambres**, **excesiva secreción bronquial**, **convulsiones**, **coma**, **colapso cardiovascular** e **insuficiencia respiratoria**.

Algunos organofosforados usados como insecticidas se pueden absorber en cantidad suficiente a través de la piel y los pulmones para causar intoxicación colinérgica. El tratamiento debe incluir: **pralidoxima** en los primeros minutos después de la exposición y **atropina** por vía parenteral para inhibir los efectos muscarínicos.

La pralidoxima se utiliza como un **antídoto** en casos de envenenamiento grave por inhibidores de la colinesterasa.

Antagonistas de los receptores muscarínicos

Son antagonistas competitivos de la acetilcolina en todos los receptores colinérgicos muscarínicos. Los medicamentos más empleados dentro de este grupo son la **atropina**, la **oxibutinina** y el **ipratropio**.

Efectos farmacológicos

Ojo

Los antagonistas de los receptores muscarínicos producen cicloplejía debido al bloqueo del tono parasimpático, lo cual produce parálisis del músculo ciliar y la pérdida de la acomodación. Incluso producen midriasis por el bloqueo del tono parasimpático en el músculo circular (constrictor) del iris.

Aparato cardiovascular

Aumentan la frecuencia cardiaca debido al bloqueo colinérgico en nodo sinusal.

Tracto gastrointestinal

Disminuyen la salivación, decrece la secreción gástrica ácida. Inhiben la peristalsis, lo que prolonga el vaciamiento gástrico *y el tránsito intestinal.*

Aparato respiratorio

Producen broncodilatación y disminuyen la secreción de la mucosa.

Tracto urinario

Relajan los uréteres y la vejiga en el tracto urinario y producen contracción del esfínter urinario.

Usos terapéuticos

La **atropina** se utiliza en pacientes con bradicardia, paro cardiaco, bloqueo AV; se utiliza para evitar los efectos muscarínicos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa utilizados para revertir la parálisis muscular al final de la cirugía. Además se usa como midriático y como antídoto en caso de intoxicaciones por organofosforados.

El **ipratropio** se utiliza para tratar procesos reactivos de las vías respiratorias como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (véase el capítulo 30).

La **oxibutinina** disminuye la urgencia urinaria y se utiliza en pacientes con incontinencia urinaria.

La sobredosis con antimuscarínicos como la atropina por lo general se trata de manera sintomática. Cuando se requiere tratamiento farmacológico, el antídoto que se emplea es la **fisostigmina**.

Bloqueadores de receptores nicotínicos

Estos fármacos actúan como antagonistas farmacológicos competitivos y se clasifican en dos grupos: bloqueadores de los ganglios (trimetafán) —aunque éstos casi no se utilizan— y los bloqueadores neuromusculares.

Bloqueadores neuromusculares

Estos medicamentos pueden actuar a través de dos mecanismos diferentes: antagonismo farmacológico competitivo de la acetilcolina o por la acción agonista prolongada de tipo acetilcolina.

Los antagonistas se conocen también como bloqueadores no despolarizantes, previenen la despolarización normal de la placa terminal. Los medicamentos más importantes dentro de este grupo son **vecuronio**, **pancuronio** y **tubocurarina**.

Usos terapéuticos

Los bloqueadores no despolarizantes se usan en procedimientos quirúrgicos de duración media y larga, como complemento de los anestésicos generales para inducir parálisis y relajación muscular. También se utilizan en los **pacientes con apoyo ventilatorio mecánico** para producir parálisis muscular en los casos en que se requiere controlar la ventilación.

Succinilcolina

Es un agente despolarizante, un agonista que causa despolarización prolongada de la placa terminal neuromuscular y bloquea la conducción de los impulsos a la membrana provocando parálisis.

Autoevaluación

1. Un campesino de 47 años de edad es llevado al servicio de urgencias después de exposición en el campo con un agente organofosforado utilizado como insecticida. A la exploración física el paciente se encuentra con salivación excesiva, dificultad respiratoria, bradicardia e hipotensión arterial. ¿Cuál de los siguientes medicamentos sería el más adecuado para mejorar la presión arterial y la frecuencia cardiaca del paciente?
   a) Dopamina.
   b) Metoprolol.
   c) Metildopa.
   d) Prazosina.

2. ¿Cuál de los siguientes sería el más indicado para revertir el efecto del agente organofosforado en el mismo paciente de la pregunta anterior?
   a) Vecuronio y oxibutinina.
   b) Tamsulosina e ipratropio.
   c) Pralidoxima y atropina.
   d) Betanecol y pilocarpina.

3. Una mujer de 54 años de edad es referida a la consulta externa de medicina interna para valoración, tiene antecedente de hipertensión arterial de cinco años de evolución sin control adecuado. A la exploración física tiene una tensión arterial de 150/90 mmHg. El médico internista decide iniciar tratamiento con un antihipertensivo que actúa en los receptores α_2. ¿Qué fármaco puede ser?
   a) Metildopa.
   b) Dobutamina.
   c) Metoprolol.
   d) Prazosina.
   e) Ninguno.

4. Un paciente de 60 años de edad presenta paro cardiaco después de un infarto agudo del miocardio. Para la reanimación cardiaca, ¿cuál de los siguientes medicamentos sería el más adecuado?
   a) Atropina.
   b) Pilocarpina.
   c) Neostigmina.
   d) Metoprolol.
   e) Oxibutinina.

5. Un paciente masculino de 75 años de edad, acude al servicio de urgencias, se queja de dolor ocular desde hace cinco días. Es valorado por el servicio de oftalmología donde se establece diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería una buena elección para el tratamiento?
   a) Atropina.
   b) Fisostigmina.
   c) Metoprolol.
   d) Pilocarpina.
   e) Fenilefrina.

6. ¿Cuál de los siguientes corresponde al mecanismo de acción del medicamento en el paciente de la pregunta anterior?
   a) Activa los receptores colinérgicos muscarínicos.
   b) Activa los receptores colinérgicos nicotínicos.
   c) Inhibe la acetilcolinesterasa.
   d) Inhibe la actividad periférica de los ganglios simpáticos.
   e) Ninguno.

7. Un hombre de 65 años de edad es llevado al servicio de urología por presentar signos y síntomas de hiper-

plasia prostática benigna, entre los cuales se cuentan retraso del inicio de la micción, disminución del calibre y la fuerza del chorro miccional y alargamiento del vaciado. ¿Cuál de los siguientes fármacos elegiría el urólogo para ayudar al paciente de esta afectación?
a) Edrofonio.
b) Oxibutinina.
c) Prazosina.
d) Tamsulosina.

8. Una mujer de 25 años de edad es traída a sala de urgencias por presentar dificultad respiratoria, la paciente tiene antecedente de asma desde hace 10 años. ¿Cuál de los siguientes fármacos **no** debe ser considerado para su tratamiento?
a) Ipratropio.
b) Salbutamol.
c) Salmeterol.
d) Formoterol.
e) Propranolol.

9. ¿Cuál de las siguientes drogas sería la más adecuada para el tratamiento de incontinencia urinaria en una mujer de 45 años de edad?
a) Oxibutinina.
b) Betanecol.
c) Atropina.
d) Pilocarpina.

10. ¿Cuál de los siguientes medicamentos constituye una buena elección para el tratamiento de angioedema relacionado con choque anafiláctico?
a) Atropina.
b) Adrenalina.
c) Pralidoxima.
d) Edrofonio.
e) Ninguno.

Capítulo 7 Fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia

La epilepsia puede definirse como un **grupo de síndromes del SNC caracterizados por ataques o crisis por accesos súbitos, transitorios y recurrentes**. Surge como consecuencia de una descarga súbita y desproporcionada de los impulsos eléctricos que por lo regular utilizan las células del cerebro. Se trata de una enfermedad neurológica y no es contagiosa; puede afectar a todos los grupos étnicos sin distinción de edad, raza, sexo o condición económica, aunque se inicia con mayor frecuencia durante la niñez y la adolescencia. La incidencia de la epilepsia en el mundo es de casi 1% de la población. Es el segundo trastorno neurológico más común después de la enfermedad vascular cerebral. Dentro de los factores desencadenantes de las crisis epilépticas se incluyen: **neurocisticercosis, neuroinfección, traumatismo craneoencefálico, malformaciones vasculares, tumores intracraneanos** y **algunas alteraciones neurodegenerativas**.

Clasificación de las crisis epilépticas

Existen varias formas de presentación y clasificación de las crisis epilépticas. Quizá la forma más sencilla es agruparlas en **crisis parciales** y **crisis generalizadas**.

Crisis parciales

Son aquellas en las que la descarga de los impulsos eléctricos afecta sólo una parte del cerebro y corresponden a 60% de las crisis epilépticas. Se dividen a su vez en dos tipos: **crisis parciales simples** y **crisis parciales complejas**.

Crisis parciales simples

Los pacientes preservan el estado de conciencia; por lo general se originan en el **lóbulo frontal** y afectan sólo el sistema motor. Se manifiestan por movimientos involuntarios tónicos o clónicos contralaterales, confinados a un segmento corporal o iniciando en un sitio con propagación a un hemicuerpo. Estas crisis pueden ser **versivas** en las cuales los pacientes por lo normal voltean la cabeza y los ojos hacia un lado, **posturales** en las cuales éstos detienen la acción manteniendo una postura o **fonatorias**, emiten sonidos o palabras.

Crisis parciales complejas

Suelen ser el tipo de crisis más frecuentes en los adultos y las de mayor resistencia al tratamiento. Por lo general se originan en el **lóbulo temporal**, y en los pacientes siempre se **altera el estado de conciencia**. En estas crisis los enfermos sienten lo que se llama **"aura"** que es el síntoma que precede a las crisis. Consisten en actividad voluntaria aparente integrada, a veces con amnesia y fenómenos psíquicos como alucinaciones.

Crisis generalizadas

Las crisis generalizadas son aquellas en las que la descarga súbita de los impulsos eléctricos abarca los dos hemisferios cerebrales desde el inicio. Corresponden a 40% de las crisis epilépticas. Incluyen a varios tipos (**ausencias, mioclónicas, tónicas, clónicas, tonicoclónicas** y **atónicas**).

Ausencias

Estas crisis se presentan de forma principal en **niños y adolescentes** y suelen desaparecer con el tratamiento. Se deben a una descarga que invade con rapidez los dos hemisferios cerebrales con alteración en el estado de la conciencia. A veces la alteración es de tan corta duración que el mismo enfermo no se da cuenta de ella y con frecuencia la confunde con momentos de distracción. Este tipo de epilepsia ocurre varias veces en el día, y el paciente puede llegar a tener 10 a 20 episodios en el día y que duran alrededor de 5 a 15 segundos. Las ausencias se clasifican en dos grandes grupos: típicas y atípicas. Las primeras se caracterizan por presentarse con un inicio y un final bruscos; en contraste, las segundas suelen tener un inicio menos abrupto, y la alteración en el estado de la conciencia es menos intensa.

Crisis mioclónicas

A menudo inician sin alteración en el estado de la conciencia, son caracterizadas por la presencia de sacudidas musculares breves, bruscas, bilaterales y simétricas, que pueden llevar hasta la caída del paciente.

Crisis tónicas

Se observa contracción muscular sostenida con alteración de la conciencia y en ocasiones con manifestaciones vegetativas.

Crisis clónicas

Son aquellas que se presentan sólo en niños pequeños, y por lo normal se relacionan con convulsión febril, a veces de duración variable.

Crisis tonicoclónicas

Inician de manera súbita, sin signos clínicos de aviso. Presentan de inicio una fase tónica, donde hay contracción muscular sostenida y de modo progresivo lleva a la fase crónica, que provoca las sacudidas rítmicas que se caracterizan clínicamente a este tipo de crisis. Durante la crisis puede presentarse incontinencia urinaria y puede haber mordedura de lengua, cianosis y apnea. En la fase de recuperación suele haber confusión, somnolencia y cefalea de intensidad variable.

Crisis atónicas

Hay disminución o pérdida del tono postural. Si son de duración breve, los síntomas pueden limitarse a una simple caída de la cabeza hacia adelante.

Estado epiléptico

Crisis prolongada de **más de 20 minutos** de cualesquiera de los tipos descritos antes, el más frecuente es el estado epiléptico de crisis tonicoclónicas generalizadas que es potencialmente mortal.

Mecanismo de la epilepsia

Son múltiples los mecanismos responsables de la actividad epiléptica. Las características de la descarga epiléptica pueden variar de acuerdo con factores etiológicos y el área cerebral donde se origina.

La epilepsia puede originarse en neuronas capaces de producir descargas intrínsecas, la descarga epiléptica también puede ser secundaria a una falla de los mecanismos inhibitorios, en particular del ácido gammaaminobutírico (GABA), o bien a un exceso de estímulos excitatorios (glutamato, aspartato).

Las crisis epilépticas se inician cuando grupos de neuronas se despolarizan y se sincronizan de forma anormal, con potenciales de acción que interfieren en la función normal del sistema nervioso.

Existen diversos factores que facilitan la despolarización neuronal anormal, unos relacionados a fallas embriogénicas, como las displasias neuronales corticales por defecto de migración cortical o bien alteraciones genéticas. Todos éstos traerán como consecuencia alteraciones a nivel de la membrana neuronal (canales de Ca^{++}, Na^{+} K^{+}), de las dendritas o de las sinapsis inhibitorias (GABA) o excitatorias (glutamato-aspartato).

Tratamiento de la epilepsia

El tratamiento de la epilepsia ha sido clasificado en tratamientos quirúrgico y médico.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico está indicado en el sujeto en quien se identifica un área epileptogénica, con déficit funcional y descargas eléctricas anormales, en un área cerebral cuyo control farmacológico a dosis adecuadas no ha sido posible. Incluso está indicado en todo paciente con epilepsia sintomática que tiene una lesión epileptogénica resecable, accesible y que no es curable con tratamiento médico o cuyo diagnóstico etiológico no ha sido definido.

Tratamiento médico

El tratamiento médico es lo conducente en primera crisis espontánea con alto grado de posibilidad de recurrencia (signos de localización, lesión cortical identificada por imagen, etcétera). Además, está indicado cuando se descarte un epifenómeno agudo (fiebre en los niños, supresión etílica en los adultos) y pacientes con epilepsia.

Otra indicación del tratamiento médico es en todo paciente previamente diagnosticado como portador de epilepsia que tiene ya prescrito uno o más antiepilépticos, con malos resultados.

El éxito terapéutico depende del tipo de crisis y de las anormalidades neurológicas acompañantes. El tratamiento a menudo es prolongado y en algunos casos, puede durar varios años.

Para llevar a cabo un buen tratamiento antiepiléptico es necesario que los pacientes sigan las siguientes reglas:

1. **Anotación de las crisis:** Se debe conocer la frecuencia y horario de presentación de las crisis con el propósito de evaluar de manera objetiva los cambios que logren con las medidas terapéuticas.
2. **Monoterapia:** De inicio el objetivo terapéutico consiste en utilizar un solo medicamento, porque se ha demostrado que la monoterapia es capaz de producir remisión y control de las crisis en una forma satisfactoria.
3. **Dosificación adecuada:** Es muy importante calcular la dosis en mg/kg por kilogramo de peso en niños y en mg/día en adultos. La dosis diaria total debe dividirse en fracciones adecuadas de acuerdo con la vida media del medicamento.
4. **Educación médica e higiénica:** El médico tiene la obligación de informar a los pacientes acerca de lo que es la epilepsia, sus causas, sus estudios de diagnóstico y la necesidad de un tratamiento constante a la dosis que ha prescrito. Debe evitar la suspensión súbita de los fármacos, pues en ocasiones desencadena las crisis o el estado epiléptico.

   Además se deben evitar factores precipitantes de crisis, como ingerir bebidas alcohólicas, someterse a privación de sueño o fatiga excesiva, ayunos prolongados, etcétera.
5. **Vigilancia periódica:** El intervalo de las consultas de todo epiléptico bien controlado debe ser por lo menos dos veces al año.

El tratamiento farmacológico de la epilepsia se inició en el siglo XX con la utilización de los bromuros. Desde entonces, se han desarrollado diversos fármacos que son hoy día de uso común y otros más que se encuentran en investigación.

Los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la epilepsia en la actualidad incluyen a **etosuximida**, **ácido valproico**, **carbamazepina**, **fenitoína**, **fenobarbital**, **lamotrigina**, **topiramato**, **gabapentina**, **vigabatrina**, **oxcarbazepina** y **diazepam**. En general las drogas antiepilépticas actúan favoreciendo la neurotransmisión inhibitoria y bloqueando la excitatoria o ambas.

Los antiepilépticos actúan en uno o varios de los siguientes niveles:

a) Bloqueo de los canales de Ca^{++}.
b) Bloqueo de los canales de Na^{+}.
c) Activación de la neurotransmisión dependiente de GABA.
d) Antagonismo del ácido glutámico.

Etosuximida

Farmacodinamia

La etosuximida pertenece al grupo de las succinimidas, **inhibe los canales de calcio tipo T, también actúa inhibiendo la bomba de Na^{+}/K^{+}-ATPasa, deprime la tasa metabólica cerebral e inhibe el GABA aminotransferasa.**

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 3 a 7 horas; su vida media es de 40 horas. Se metaboliza en el hígado y se elimina a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La etosuximida es el **fármaco de elección para las crisis de ausencias típicas**. La dosis recomendada es de 20 mg/kg/día dividido en 2 a 3 tomas, aumentando de forma progresiva hasta un máximo de 40 mg/kg/día.

El fármaco se presenta en cápsulas de 250 mg y jarabe de 250 mg/5 ml.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con el uso del medicamento son **alteraciones gastrointestinales** incluyendo náuseas, vómitos y dolor abdominal. Otras reacciones adversas relacionadas son fatiga, mareo y cefalea.

Contraindicaciones

No se debe administrar este medicamento en caso de hipersensibilidad.

Ácido valproico

Farmacodinamia

El ácido valproico tiene propiedades anticonvulsivantes. Actúa **inhibiendo los canales de calcio tipo T**.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**. Es absorbido a través de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 4 horas. Su vida media es de 6 a 16 horas. Se distribuye en todo el organismo y se une a las proteínas plasmáticas en 90%; es metabolizado en el hígado y eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

El ácido valproico se utiliza en personas con **crisis de ausencia, parciales, tonicoclónicas generalizadas, convulsiones mioclónicas que es de primera elección y en convulsiones febriles**. La dosis que se administra en los adultos es de 1 200 a 3 000 mg/día fraccionada en tres dosis, en niños se utilizan 15 a 60 mg/kg/día repartidos en tres dosis. El ácido valproico se encuentra en tabletas de 250 y 500 mg. Otras presentaciones: cápsulas.

Reacciones adversas

Las reacciones que se pueden presentar después de la administración del medicamento son **alteraciones gastrointestinales** (náuseas, dolor epigástrico); temblor, aumento de peso, alteración menstrual, alopecia, insomnio, depresión, alucinaciones y muy rara vez hepatitis y pancreatitis. El ácido valproico se relaciona con malformaciones fetales, en especial espina bífida.

Contraindicaciones

No se debe de administrar el ácido valproico en caso de daño hepático, insuficiencia renal e hipersensibilidad al compuesto.

Carbamazepina

La carbamazepina es un medicamento que fue comercializado en principio para el tratamiento de la neuralgia del trigémino; sin embargo, se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la epilepsia.

Farmacodinamia

Inhibe el transporte de sodio en las membranas excitables en los focos epileptógenos.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**. Es absorbida a través de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 4 a 24 horas. Su vida media es de 25 a 65 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 70 a 80%; es metabolizada en el hígado y eliminada en la orina.

Indicación, dosis y presentación

La carbamazepina es el **medicamento de elección para el tratamiento de las convulsiones parciales y pacientes con neuralgia del trigémino**, aún se utiliza en pacientes con **crisis tonicoclónicas generalizadas**. La dosis para adultos es de 600 a 2 000 mg al día dividida en tres dosis; en niños se aconseja una dosis de 10 a 30 mg/kg/día fraccionada en tres tomas. La carbamazepina se presenta en tabletas de 200 mg, tabletas masticables de 100 mg y en suspensión de 100 mg/5 ml.

Reacciones adversas

Los efectos más frecuentes informados con el uso del medicamento son **diplopía** y **ataxia**. Otros efectos relacionados son reacciones cutáneas, somnolencia, náuseas, vómito, anorexia, dificultad para hablar, zumbidos de oídos, alucinaciones, arritmias cardiacas y alteraciones hematológicas.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en personas con arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca o renal e hipersensibilidad al compuesto.

Fenitoína

Es uno de los anticonvulsivos más antiguos, incluso es conocido como **difenilhidantoína**. Produce **alteración en las conductancias de sodio, potasio y calcio, los potenciales de membrana y las concentraciones de aminoácidos y de los neurotransmisores noradrenalina, acetilcolina y el GABA**.

Farmacodinamia

Su sitio de acción es la **corteza motora, donde inhibe la propagación de la actividad convulsiva al bloquear los canales de sodio**.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** e **intravenosa**. Es absorbida a nivel de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 3 horas. Su vida media es de 22 horas y se une a las proteínas plasmáticas en 90%. Es metabolizada en el hígado y eliminada en la orina.

Indicación, dosis y presentación

La fenitoína **se emplea sobre todo como anticonvulsivo en las convulsiones parciales** y **generalizadas**. La dosis que se administra por vía oral es de 100 mg tres veces al día. También se usa en **estado epiléptico;** la dosis que se recomienda en adultos es de 300 a 400 mg al día repartida en dos dosis. Se puede dar al inicio una dosis de carga ya sea por vía oral o por vía intravenosa. En niños se usa una dosis de 3 a 7 mg/kg/día fraccionada en dos dosis. La fenitoína se presenta en tabletas de 100 mg y en ampolletas de 250 mg. Otras presentaciones: cápsulas y suspensión.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes del medicamento son **diplopía** y **ataxia**. Otros efectos relacionados con su uso son náuseas, vómito, estreñimiento, mareos, insomnio, erupción cutánea, **hiperplasia gingival**, ictericia y alteraciones hematológicas.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática, lupus eritematoso, alcoholismo e hipersensibilidad.

Fenobarbital

El fenobarbital pertenece al grupo de los derivados del ácido barbitúrico, es el anticonvulsivo más antiguo que se dispone en la clínica hoy día.

Farmacodinamia

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción del fenobarbital, se ha postulado que actúa inhibiendo la transmisión monosináptica y polisináptica en el SNC.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**, **subcutánea** y **parenteral**. Se distribuye en todos los tejidos del organismo y se concentra en su mayor parte en cerebro, hígado y riñón. Su vida media es de 72 a 144 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 48 a 54%. Es metabolizado en el hígado y eliminado por la orina y las heces.

Indicación, dosis y presentación

El fenobarbital se usa como **fármaco de primera elección en el tratamiento de las crisis neonatales y para mantener el control del estado epiléptico**. La dosis que se recomienda es de 100 a 300 mg cada 24 horas. El medicamento se presenta en tabletas de 15, 30, 60 y 100 mg y ampolletas de 30, 60 y 300 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes después de la administración del medicamento son **somnolencia**, sedación, ansiedad, nerviosismo, estreñimiento, cefalea, náuseas, vómito, depresión mental y alteraciones hematológicas.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en caso de insuficiencia hepática, insuficiencia renal, alcoholismo e hipersensibilidad.

Lamotrigina

Es un derivado feniltriazínico cuya composición química es diferente de los demás antiepilépticos.

Farmacodinamia

Se cree que su acción antiepiléptica está relacionada con el **bloqueo de los canales de sodio** y **calcio**, que por último reduce la liberación sináptica del glutamato.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**, se absorbe muy rápido en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 4 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 55%; su vida media es de 33 horas. Es metabolizada en el hígado y eliminada por la orina en 70%.

Indicación, dosis y presentación

La lamotrigina es **muy eficaz para el tratamiento de crisis parciales simples y complejas; tonicoclónicas generalizadas de difícil control**, y **de ausencia**.

La dosis que se maneja es de 5 a 15 mg/kg de peso una vez al día durante las dos primeras semanas y después 50 mg dos veces al día en las siguientes cuatro semanas. Se aumenta progresivamente la dosis hasta llegar de 150 a 250 mg dos veces al día. El fármaco se presenta en tabletas de 25, 100, 150 y 200 mg.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas que puede ocasionar el medicamento son **erupción cutánea**, mareo, cefalea, diplopía, somnolencia, ataxia, náuseas y astenia.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes en quienes se sabe son hipersensibles al compuesto.

Topiramato

Es un nuevo medicamento antiepiléptico relevante de la clasificación de los monosacáridos con sustitución de sulfamato.

Farmacodinamia

Su acción antiepiléptica consiste en la **reducción de la frecuencia de generación de potenciales de acción, bloqueando los canales de sodio**. Además aumenta la actividad del GABA a nivel de ciertos tipos de receptores del GABA.

Farmacocinética

Es administrado **vía oral**. Se absorbe muy rápido en el tracto gastrointestinal, y las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 3 horas; se une a las proteínas plasmáticas en 17%. Su vida media es de 21 horas. Es metabolizado en 50% en el hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza como **tratamiento coadyuvante en epilépticos** que no responden de manera satisfactoria al tratamiento convencional, principalmente en las **crisis parciales**. Debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 25 mg en la noche durante la primera semana; para la segunda semana se administran 25 mg en la mañana y 25 mg en la noche; durante la tercera semana se administran 25 mg en la mañana y 50 mg en la noche. Se aumenta de forma progresiva hasta alcanzar una dosis de 200 mg al día divididos en dos tomas. El topiramato se presenta en tabletas de 25, 100 y 200 mg. Otras presentaciones: cápsulas.

Reacciones adversas

Las reacciones relacionadas con la administración del medicamento incluyen **somnolencia**, ataxia, dificultad para hablar, nistagmo y parestesia.

Contraindicaciones

No se debe administrar a pacientes hipersensibles al medicamento.

Gabapentina

Es un nuevo anticonvulsivo, análogo del GABA; sin embargo, a pesar de su diseño estructural no se ha demostrado que éste se comporte como un gabamimético.

Farmacodinamia

No se conoce bien su mecanismo de acción. Se ha especulado que su acción pudiera estar sobre los canales de sodio o bien en la liberación de glutamato a nivel sináptico.

Farmacocinética

Es administrado por **vía oral**. Se absorbe con rapidez en el tubo digestivo, y las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 3 horas. Su vida media es de 5 a 7 horas. Penetra con facilidad la barrera hematoencefálica, sin unirse con las proteínas plasmáticas; es metabolizada muy poco y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza sobre todo como **antiepiléptico secundario en el manejo de crisis parciales, simples** y **complejas**. Aún se emplea para el manejo de **dolor neuropático**.

La dosis que se usa es de 300 mg tres veces al día. La gabapentina se presenta en cápsulas de 100, 300 y 400 mg. Otras presentaciones son tabletas.

Reacciones adversas

Los efectos más frecuentes tras su administración incluyen somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, nistagmo y temblores.

Contraindicaciones

Está contraindicada en aquellos que presentan hipersensibilidad al medicamento.

Vigabatrina

La vigabatrina tiene una estructura análoga al GABA, el neurotransmisor inhibitorio más importante en el SNC.

Farmacodinamia

Es un antiepiléptico nuevo que actúa como **inhibidor irreversible de la aminotransferasa del GABA**, aumentando así las concentraciones del GABA cerebral.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**. La absorción es rápida en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de dos horas. Se distribuye en todo el organismo. Su vida media es de 5 a 8 horas. Se metaboliza muy poco en el hígado y se elimina en 70% sin cambios por la orina.

Indicación, dosis y presentación

A menudo **se utiliza en el control de crisis parciales** en particular en las epilepsias de difícil control y en el síndrome de West. El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 125 mg dos veces al día. Se aumenta de forma progresiva hasta alcanzar una dosis de 3 000 mg/día. El fármaco se presenta en comprimidos de 500 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes informadas son fatiga, cefalea, aumento de peso, somnolencia, agitación, temblores, alteraciones visuales y amnesia.

Contraindicaciones

Está contraindicada en embarazo, lactancia e hipersensibilidad.

Oxcarbazepina

Es un antiepiléptico que difiere de la carbamazepina por tener un grupo cetónico en posición 10, 11.

Farmacodinamia

Es un **profármaco** que produce una **supresión de los potenciales dependientes de la activación del canal de sodio**.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** y es absorbida en el tubo digestivo. Su vida media es de 10 horas. Es metabolizada en el hígado y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es muy eficaz en el **tratamiento de crisis parciales simples o complejas**, incluso se ha demostrado buena respuesta en el manejo de **crisis generalizadas tonicoclónicas**. La dosis que se maneja en adultos es de 300 mg tres veces al día. En los niños se recomienda una dosis de 30 mg/kg/día repartida en tres dosis. La oxcarbazepina se presenta en tabletas de 300 y 600 mg y en suspensión.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son reacciones cutáneas, somnolencia y fatiga.

Contraindicaciones

Pacientes que presentan hipersensibilidad al compuesto.

Diazepam

El diazepam es una de las seis benzodiazepinas utilizadas en el tratamiento de la epilepsia.

Farmacodinamia

El diazepam disminuye las crisis epilépticas, **favoreciendo la entrada de iones de cloruro en las neuronas a nivel del SNC**. Los iones de cloruro producen un potencial inhibidor que reduce la capacidad de estas neuronas para despolarizarse.

Farmacocinética

Es administrado por vía **oral**, **parenteral** y **rectal**. Se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y alcanza concentraciones plasmáticas después de 1 a 2 horas. Se distribuye en todos los tejidos del organismo. **Atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica**. Se une en 98% a las proteínas plasmáticas, y su vida media es de 20 a 50 horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

El diazepam es el **medicamento de elección para el control del estado epiléptico y para el control agudo de todos los tipos de crisis convulsivas**. Por vía oral la dosis recomendada es de 10 mg tres veces al día, por vía intravenosa se utilizan 10 mg sin diluir y pasar de forma lenta en 5 minutos. Si no hay respuesta la aplicación de una segunda o una tercera dosis puede ser efectiva con intervalo de 20 a 30 minutos. El diazepam se presenta en tabletas de 5 y 10 mg y ampolletas de 10 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones más comunes relacionadas con la administración del medicamento incluyen: **somnolencia**, mareo, cefalea, diarrea, euforia, aumento o depresión de la libido, depresión respiratoria, aumento de las secreciones bronquiales y aumento de peso.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes en quienes se sabe son hipersensibles al fármaco.

Autoevaluación

1. Un paciente de 25 años de edad es ingresado al servicio de urgencias por presentar crisis convulsiva prolongada más de 30 minutos de tipo tonicoclónica generalizada. El paciente tiene epilepsia desde hace cinco años en control por el servicio de neurología. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más útil para el manejo inicial de éste?
   a) Fenitoína seguido de lamotrigina.
   b) Fenobarbital seguido de gabapentina.
   c) Diazepam seguido de fenobarbital.
   d) Carbamazepina seguido de etosuximida.

2. Un paciente masculino de 54 años de edad con diabetes de larga evolución y mal controlada, ingresa al servicio de urgencias con síntomas y signos de neuralgia del trigémino. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería una buena elección para tratar dicha afección?
   a) Ácido valproico.
   b) Topiramato.
   c) Vigabatrina.
   d) Carbamazepina.

3. ¿Qué efecto secundario significativo debe advertirse al paciente del inciso anterior?
   a) Hiperplasia gingival.
   b) Diplopía.
   c) Ictericia.
   d) Insuficiencia renal.

4. Una mujer de 27 años de edad tiene epilepsia de larga evolución controlada con ácido valproico, pero desea embarazarse; sin embargo, está preocupada porque hace poco leyó que el medicamento está relacionado con malformaciones fetales. ¿Cuál es la malformación fetal más frecuente relacionada con el uso del ácido valproico?
   a) Malformación cardiaca.
   b) Daño renal.
   c) Espina bífida.
   d) Daño pulmonar.

5. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería de elección para el tratamiento de las crisis parciales en un hombre de 32 años de edad?
   a) Fenobarbital.
   b) Lamotrigina.
   c) Carbamazepina.
   d) Gabapentina.

6. Un niño de cinco años de edad llega al servicio de neurología pediátrica por presentar pequeños lapsos de 10 a 15 segundos en que mira fijamente hacia el espacio, estos episodios se presentan varias veces en una hora y el niño no se da cuenta de ellos. Después de realizar estudios complementarios y un EEG, se establece diagnóstico de crisis de ausencias. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el ideal para el tratamiento del niño?
   a) Etosuximida.
   b) Lamotrigina.
   c) Oxcarbazepina.
   d) Topiramato.

7. ¿Cuál es el mecanismo de acción del fármaco citado en el numeral anterior?
   a) Inhibe la liberación de glutamato.
   b) Inhibe los canales de calcio tipo T.
   c) Inhibe los canales de potasio.
   d) Facilita la entrada de iones de cloruro en las neuronas.

8. ¿Cuál de los siguientes fármacos es de elección para el tratamiento de las crisis convulsivas en un neonato?
   a) Gabapentina.
   b) Fenobarbital.
   c) Etosuximida.
   d) Diazepam.

9. Patricia es una alumna de sexto semestre de enfermería y está haciendo un trabajo de investigación sobre el manejo de las crisis epilépticas en estado agudo. Encuentra un artículo que refiere que existe un medicamento que se puede utilizar en el tratamiento agudo de casi todas las crisis epilépticas. ¿Cuál sería?
   a) Lamotrigina.
   b) Oxcarbazepina.
   c) Carbamazepina.
   d) Diazepam.

10. ¿Cómo actúa el medicamento mencionado en el numeral anterior?
    a) Facilita la entrada de iones de cloruro en las neuronas a nivel del SNC.
    b) Inhibe los canales de calcio tipo T.
    c) Inhibe los canales de potasio.
    d) Actúa inhibiendo la bomba de Na^+/K^+-ATPasa.

Capítulo 8 Fármacos antipsicóticos, antidepresivos y ansiolíticos

La psicosis es un trastorno mental mayor de origen orgánico o emocional caracterizado por un importante deterioro de la percepción de la realidad, por lo cual el individuo evalúa de manera incorrecta la exactitud de sus percepciones y pensamientos, y hace comentarios incorrectos sobre la realidad externa. En un sentido más amplio la psicosis es la **separación parcial o total con la realidad**.

Los orígenes de la psicosis pueden ser múltiples: lesiones orgánicas del SNC, tóxicos (hongos, alucinógenos), idiopática como la esquizofrenia y suelen incluir factores que no son posibles del tratamiento con antipsicóticos. Las formas más comunes de psicosis para las cuales están indicados los antipsicóticos son los trastornos esquizofrénicos.

La **esquizofrenia** es una enfermedad crónica caracterizada por desorganización o distorsión de la actividad mental y de la respuesta afectiva y por un deterioro de la percepción de la realidad.

La esquizofrenia puede deberse a un exceso funcional de la dopamina en el SNC, por lo que los fármacos que bloquean los receptores de dopamina también mejoran los síntomas de la esquizofrenia.

Se les denomina antipsicóticos o neurolépticos a aquellos que se utilizan por lo regular en el tratamiento de la esquizofrenia, además son efectivos en algunas otras psicosis y estados de agitación.

Todos los antipsicóticos son igualmente eficaces para reducir los síntomas. De acuerdo con su estructura química se les ha agrupado en derivados de las **fenotiazinas**, de los **tioxanténicos**, de la **butirofenona** y **antagonistas de serotonina-dopamina atípicos**.

Fenotiazinas

Hoy día se conocen tres subtipos de fenotiazinas basadas en la cadena lateral de la molécula. Los derivados de cadena lateral alifática (**clorpromazina**), los derivados de cadena lateral piperazínica (**perfenazina**, **flufenazina** y **trifluoperazina**) y los derivados de cadena lateral piperidínica (**pipotiazina** y **tioridazina**).

Derivados tioxanténicos

Los fármacos de este grupo son menos potentes que los anteriores. El tiotixeno es el medicamento prototipo del grupo.

Derivados de la butirofenona

Los fármacos del grupo tienen una estructura muy diferente respecto a la de los grupos anteriores. El haloperidol es el mejor representante.

Antagonistas de serotonina-dopamina atípicos

Es una nueva clase de antipsicóticos que se han usado en los últimos años, y los cuales demostraron ser muy efectivos en el manejo de la psicosis. Los medicamentos incluidos dentro de éste son **olanzapina**, **risperidona**, **sertindole**, **clozapina** y otros.

La eficacia de los antipsicóticos más antiguos se correlaciona con su afinidad como antagonistas de los receptores D_2 de dopamina. El bloqueo de estos receptores en el músculo estriado produce disfunción extrapiramidal.

Los antipsicóticos más recientes tienen baja afinidad por los receptores D_2 y alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_2A. La disfunción extrapiramidal se reduce y pueden revertirse los síntomas negativos de la esquizofrenia.

A pesar de las diferencias de las estructuras químicas entre los antipsicóticos, éstos se parecen en sus efectos por lo que para describirlos podemos tomar como referencia los más utilizados que son la **clorpromazina**, **haloperidol** y **olanzapina**.

Clorpromazina

Es una fenotiazina que posee propiedades antipsicóticas y sedantes, es uno de los antipsicóticos más empleados en la clínica.

Farmacodinamia

Actúa **bloqueando los receptores postsinápticos dopaminérgicos**.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** e **intravenosa** y es absorbida a través de la mucosa gastrointestinal. Se une a las proteínas plasmáticas y es eliminada en orina y bilis.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en caso de **psicosis crónicas** y **psicosis maniacodepresivas**. La dosis que se recomienda es de 10 a 25 mg 2 a 4 veces al día. El medicamento se presenta en tabletas y ampolletas de 25 mg. Otras presentaciones: gotas y cápsulas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas constituyen el **síndrome neuroléptico**, el cual aparece como un cuadro de sedación, lentificación psicomotora y emocional, supresión de movimientos espontáneos y de conductas complejas, reducción de la iniciativa y del interés en el medio. Otros efectos incluyen dificultad respiratoria, erupción cutánea, sequedad de boca e hipotensión.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en personas con depresión de médula ósea, insuficiencia renal, depresión del SNC y epilepsia.

Haloperidol

Farmacodinamia

Bloquea los receptores dopaminérgicos centrales.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intramuscular y es absorbido en el tubo digestivo; las concentraciones plasmáticas tienen lugar después de 2 a 6 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en pacientes con **psicosis**, **agitación psicomotriz**, **alucinaciones**, **ideas delirantes** y **agresividad**. Por vía oral la dosis empleada es de 2.5 a 5 mg 2 a 3 veces al día; por vía intramuscular se recomienda una dosis de 5 mg cada 4 u 8 horas. El fármaco se presenta en tabletas y ampolletas de 5 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que suelen presentarse después de la administración del medicamento son principalmente **visión borrosa**, **sequedad de boca**, estreñimiento, dificultad para caminar, disminución de la libido, somnolencia, náuseas y vómito.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con epilepsia, enfermedad de Parkinson, depresión del SNC, alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y lactancia.

Antidepresivos

La depresión es un **trastorno mental caracterizado por cambios en el humor, en la conducta, sentimientos de inutilidad, culpa, indefensión y desesperanza profunda**. A diferencia de la tristeza normal, o la del duelo, que sigue a la pérdida de un ser querido, la depresión patológica se caracteriza por sentimientos profundos de desesperación, lentitud de las funciones mentales, pérdida de la concentración, pesimismo, agitación y autodesprecio.

La depresión puede estar acompañada de varios síntomas concomitantes, incluidos los problemas del sueño

y de la comida; pérdida de peso o disminución de la energía y la libido, y trastornos de los ritmos circadianos normales de actividad, así como la temperatura corporal y muchas funciones endocrinas.

Se trata de uno de los problemas de la salud mental más comunes y serios, es el principal motivo de consulta a psiquiatras y no psiquiatras, ya que un altísimo porcentaje de los pacientes que consultan al clínico (más de 80%) refiere alguna forma de perturbación depresiva. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que en el año 2020 se convertirá en la segunda causa de incapacidad en el mundo, detrás de las enfermedades isquémicas.

Sus formas clínicas van desde las más leves e indetectables, como los trastornos depresivos subclínicos crónicos, hasta las más graves y riesgosas como la depresión con síntomas psicóticos.

Sin embargo, más allá de la presentación inicial, un mismo enfermo puede padecer diferentes subtipos de depresión a lo largo de su vida, lo que Zariategui R. llama "pleomorfismo evolutivo de los subtipos".

En un inicio se consideró que la depresión era episódica y recurrente, pero estudios cada vez mayores muestran que a lo anterior se le suma una clara tendencia a la cronicidad. Cada episodio incrementa estos riesgos y no existen elementos suficientes que predigan que el próximo episodio responderá de la misma manera que el actual a la terapéutica, y 10% de los pacientes queda con una sintomatología residual después de cada episodio.

Los **trastornos depresivos** —denominados también trastornos del humor— se caracterizan por una alteración significativa del estado de ánimo. Pueden ser conceptualizados de manera alternativa como síntoma, síndrome, enfermedad o como una forma de reacción normal del ser humano ante acontecimientos de la vida.

Como síndrome, se caracteriza por la asociación de una serie de signos y síntomas que lo diferencian de las reacciones normales y que pueden agruparse en cuatro categorías:

- **Estado de ánimo:** triste, melancólico, infeliz, hundido, vacío, preocupado, irritable.
- **Síntomas cognitivos:** pérdida de interés, dificultad de concentración, baja autoestima, pensamientos negativos, indecisión, culpa, ideas suicidas, alucinaciones, delirio.
- **Conductuales:** retraso o agitación psicomotora, tendencia al llanto, retraimiento social, dependencia, suicidio.
- **Somáticos:** trastornos del sueño (insomnio o hipersomnia), fatiga, aumento o disminución del apetito, pérdida o aumento de peso, dolor, molestias gastrointestinales, disminución de la libido.

La decisión de tratar al paciente con un antidepresivo se basa en el síndrome clínico de presentación y en su gravedad, como en sus antecedentes personales y familiares. La mayor parte de los antidepresivos actúan sobre el metabolismo de los neurotransmisores de las monoaminas y sus receptores, en particular noradrenalina y serotonina. Ya que la hipótesis aminérgica de la depresión menciona que el trastorno se debe a una **disminución de una o más de las monoaminas cerebrales (noradrenalina o serotonina cerebral o ambas)**.

Los antidepresivos se utilizan en el tratamiento de la depresión, las crisis de angustia y en otros desórdenes obsesivo-compulsivos, trastornos de la personalidad, de estrés postraumático y de déficit de atención e hiperactividad. Existen varias clases de medicamentos de este tipo, los cuales incluyen los antidepresivos heterocíclicos (tricíclicos y tetracíclicos), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina, e inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.

Antidepresivos heterocíclicos (tricíclicos y tetracíclicos)

Son inhibidores de la recaptación de neurotransmisores, y algunos son capaces de bloquear prevalentemente el ingreso de noradrenalina a las neuronas noradrenérgicas. Otros son más eficaces en bloquear el ingreso de la serotonina y otros la dopamina, y algunos actúan sobre dos neurotransmisores como la imipramina.

También son bloqueadores de receptores colinérgicos, muscarínicos, histaminérgicos, alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos y dopaminérgicos, por lo que poseen efectos adversos vinculados a esas acciones.

Estos fármacos, de primera generación, no han sido superados en eficacia por las nuevas generaciones de antidepresivos pero, en cuanto a la incidencia de efectos secundarios y la seguridad, la diferencia es importante.

Los medicamentos incluidos dentro del grupo son **amitriptilina**, **imipramina**, **nortriptilina**, **desimipramina**, **clomipramina**, **amoxapina** y otros.

Amitriptilina

Farmacodinamia

La amitriptilina es una amina terciaria y su mecanismo de acción predominante es la **inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina en las terminaciones nerviosas**, aumentando sus acciones postsinápticas.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** y es absorbida en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas y su vida media es de 8 a 90 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en caso de **depresión psíquica y crónica, así como depresión en los pacientes hospitalizados**. La dosis que se administra es de 25 mg tres veces al día. El fármaco se presenta en comprimidos de 25, 50 y 75 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones más comunes del medicamento son **estreñimiento**, retención urinaria, **sequedad de boca**, somnolencia, sedación, aumento de peso, alucinaciones, nerviosismo e impotencia sexual.

Contraindicaciones

No se administra en enfermos con glaucoma, hipertrofia prostática, alcoholismo e hipersensibilidad.

Imipramina

Farmacodinamia

La imipramina es el fármaco más estudiado en el tratamiento crónico de las depresiones recurrentes. **Bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina**.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** y es absorbida con rapidez en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas ocurren después de 2 a 5 horas de su administración. Su vida media oscila entre 9 y 20 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 86%; es metabolizada en el hígado y eliminada en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

La imipramina **se utiliza para aliviar los síntomas de depresión**. Además puede ser muy útil en el **tratamiento de la enuresis en niños mayores de cinco años**. La dosis recomendada en adultos inicialmente es de 25 mg tres veces al día, se aumenta de manera gradual la dosis hasta llegar a 150 mg/día. En los niños se utiliza una dosis de 10 a 25 mg/día. El fármaco se presenta en tabletas de 10, 25, 50 y 75 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con su administración incluyen **boca seca**, náuseas, vómito, anorexia, temblor, cefalea, somnolencia, fatiga, visión borrosa e hipotensión.

Contraindicaciones

Está contraindicada en la insuficiencia hepática y renal, glaucoma e hipersensibilidad al producto.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

El objetivo de este diseño fue lograr fármacos más selectivos, es decir que tuvieran un blanco más acotado, ya sea actuando sobre un canal iónico, un receptor, una enzima o una bomba de recaptación, con la intención de generar el efecto terapéutico, pero sin promover los efectos secundarios. Los medicamentos incluidos dentro del grupo son **fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram**, entre otros.

Fluoxetina

La fluoxetina es el representante del grupo, es un derivado de la anfetamina; la cual es una amina simpaticomimética sintética, potente estimulante del SNC.

Farmacodinamia

Es un antidepresivo bicíclico de la familia de las fenilpropilaminas. **Inhibe la recaptación de serotonina en las terminaciones nerviosas.**

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** y es absorbida en el tracto gastrointestinal; sus concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 6 a 8 horas. Tiene una vida media de eliminación muy prolongada, de 4 días. Es metabolizada en hígado, transformada en norfluoxetina y otros metabolitos, y es eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Está indicado el uso de fluoxetina en la **depresión, trastornos de la alimentación —principalmente buli-**

mia— y trastorno obsesivo-compulsivo. La dosis que se emplea es de 20 a 80 mg/día. El fármaco se presenta en cápsulas de 10 y 20 mg. Otras presentaciones: tabletas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con la administración del medicamento son **disfunción sexual** que aparece hasta en 40% de los pacientes, además de cefalea, nerviosismo, insomnio, somnolencia, fatiga, alteraciones gastrointestinales, náuseas, diarrea y boca seca.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en pacientes hipersensibles al compuesto.

Paroxetina

La paroxetina es un derivado de la fenilpiperidina.

Farmacodinamia

Es un **potente ISRS en las terminaciones nerviosas**.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** y es absorbida con rapidez en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas ocurren entre 7 y 14 días después de su administración. Su vida media es de 24 horas; es metabolizada de manera parcial en el hígado y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La paroxetina se emplea para el **control de la depresión, principalmente en fobia social, trastornos obsesivo-compulsivos, por angustia, por ansiedad generalizada** y **postraumático**. La dosis aconsejada es de 20 mg una vez al día. Se puede aumentar de modo progresivo la dosis hasta llegar a 40 mg al día en pacientes que no responden de forma satisfactoria a la dosis de 20 mg. El fármaco se presenta en comprimidos de 10, 20 y 30 mg.

Reacciones adversas

Las más comunes son: **náuseas, somnolencia, eyaculación retardada**, mareos, fatiga, sudación, temblor, boca seca, estreñimiento, nerviosismo, disminución del apetito, diarrea y disminución de la libido.

Contraindicaciones

La paroxetina está contraindicada en embarazo y lactancia.

Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina

Estas moléculas nuevas parecen compartir, en cuanto a su mecanismo de acción, aspectos de los dos mundos más conocidos y desarrollados en la terapéutica farmacológica de la depresión: la inhibición de la recaptación de noradrenalina, mecanismo de acción de algunos tricíclicos y la inhibición de recaptación de serotonina, mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Ambos actúan sobre el principal mecanismo de finalización de la acción y contribuyen al aumento de la concentración del neurotransmisor en la biofase, lo que a largo plazo, parece estar en relación con la generación del efecto antidepresivo.

Este grupo está formado por la **venlafaxina,** el **milnacipram,** la **duloxetina,** la **tomoxetina**, entre otros.

Venlafaxina

Es el primer fármaco en aparecer de este grupo, es un derivado de la feniletilamina, cuya conformación estructural no está relacionada con otros antidepresivos como los tricíclicos.

Farmacodinamia

Es un **potente inhibidor de la recaptura de serotonina**. Su potencia para inhibir la recaptación de serotonina es 5.3 veces mayor que para la noradrenalina.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**, se une poco a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado, su principal metabolito es la *O*-desmetil-venlafaxina, además actúa inhibiendo la recaptación de ambos neurotransmisores. Se elimina a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza para el tratamiento de **trastornos de ansiedad con resultados observados en el trastorno obsesivo-compulsivo, la ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y trastorno por déficit de atención en niños y adultos**. Se utiliza con éxito en el tratamiento de **dolor crónico de origen desconocido**. La dosis que se utiliza es 75 mg una vez al día. El fármaco se presenta en cápsu-

las de 75 y 150 mg. Otras presentaciones: tabletas de liberación prolongada.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios más comunes son: **náuseas** (25%), **somnolencia** (24%) y sequedad bucal a dosis bajas y medias.

Contraindicaciones

Está contraindicada en aquellos con hipersensibilidad conocida a la venlafaxina.

Milnacipram

Es un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina. En dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas son consistentes a los niveles correspondientes a 50 y 90% de inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Tampoco presenta afinidad sobre receptores muscarínicos, histaminérgicos, dopaminérgicos, opioides o de canales iónicos. Tiene una vida media de 8 horas, por lo que se le administra dos veces al día. Las dosis recomendadas son de 100 mg/día, divididos en dos tomas, matinal y nocturna. Los efectos adversos son: náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento y palpitaciones.

Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina

Reboxetina

Se trata de un antidepresivo con cierto perfil activador y, como se deduce de su mecanismo de acción, refiere como efectos secundarios taquicardia, ansiedad, insomnio, sudación, cefaleas y sequedad bucal, siendo este último efecto reflejo de un aumento de la viscosidad salival (efecto noradrenérgico) y no un descenso de la secreción (anticolinérgico).

La dosis oscila entre 4 y 12 mg/día.

Ansiolíticos

Los ansiolíticos constituyen un grupo de medicamentos que disminuyen la ansiedad, la tensión emocional, el estrés y los estados de angustia.

Cabe definir a la **ansiedad** como un estado del organismo en el cual éste se dispone en situación de alerta-alarma con respecto a una amenaza a su integridad física o emocional, con objeto de posibilitar un gasto suplementario de energía.

Ante una situación de alerta el organismo pone a funcionar el sistema dopaminérgico, cuando se detecta una situación por la cual se requiere actividad física se disparan los mecanismos que liberan adrenalina, obligando a todo el organismo a aportar las energías que tiene de reserva.

Desde este punto de vista, la ansiedad es considerada como algo sano y positivo que es de gran ayuda en la vida cotidiana, en tanto sea una reacción frente a determinadas situaciones que tengan su cadena de sucesos de forma correlativa.

En ocasiones, el sistema de respuesta a la ansiedad se ve deteriorado y funciona de manera incorrecta. De forma más concreta, la ansiedad es desproporcionada con la situación e incluso, a veces, se presenta en ausencia de cualquier peligro ostensible. El sujeto se siente paralizado con un sentimiento de indefensión y, en general, se produce un deterioro del funcionamiento psicosocial y fisiológico.

Son muchos los neurotransmisores implicados en los trastornos de ansiedad: GABA, noradrenalina, serotonina y neuropéptidos. Se ha postulado que los trastornos de ansiedad se deben a una **hiperactividad de los sistemas adrenérgicos y serotoninérgicos o la alteración del sistema gabaérgico**.

Los trastornos de ansiedad más comunes son: de ansiedad generalizada, obsesivo-compulsivo, de angustia, de estrés postraumático y de ansiedad social.

Los síntomas de ansiedad son muy diversos, los más comunes consisten en hiperactividad vegetativa que se manifiesta con sudación, taquicardia, miedo, nerviosismo, dificultad para concentrarse, irritabilidad, dificultad respiratoria, tensión muscular manifestada por cefalea; insomnio, problemas gastrointestinales y sequedad de la boca.

El tratamiento de los trastornos de ansiedad incluye ansiolíticos, psicoterapia, reducción del estrés mediante técnicas de relajación y respiración, cambios en la alimentación mediante la eliminación de sustancias estimulantes como café, chocolate, azúcar, tabaco, alcohol y refrescos.

Es imposible listar todas las sustancias que se han utilizado para tratar la ansiedad. Hasta el inicio del decenio de 1960-1969 se trataban con una familia de fármacos que eran los barbitúricos, que son depresores del SNC.

La introducción de las benzodiazepinas, una nueva familia de fármacos, desplazó de manera rápida a los barbitúricos, de tal forma que hoy día son los medicamentos de elección en el tratamiento de los estados de ansiedad e insomnio.

Benzodiazepinas

En la actualidad éstas se encuentran entre los medicamentos más recetados en el mundo, lo que ha dado lugar a la fabricación de una serie de derivados. El número de los benzodiazepínicos de acción ansiolítica llega a más de 20, pese a que en los últimos tiempos no se han sintetizado nuevas sustancias. Las acciones de estos compuestos son todas acciones centrales; es decir, su sitio de acción es el SNC.

Poseen en común las siguientes propiedades farmacológicas: son ansiolíticas, sedativas, hipnóticas, miorrelajantes, anticonvulsivantes, son útiles en la medicación preanestésica y con dosis mayores como inductores de la anestesia general y para el mantenimiento de la misma.

Las benzodiazepinas constituyen los fármacos de elección para tratar la ansiedad. En general, todas comparten **propiedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivas** y **miorrelajantes.** Sin embargo, muchas de las benzodiazepinas tienen una acción predominante sobre algunas de las acciones mencionadas, lo que permite su clasificación de acuerdo a las mismas.

Las benzodiazepinas ansiolíticas se clasifican en tres grupos de acuerdo a la duración de su efecto: **benzodiazepinas de acción prolongada, de acción intermedia** y **de acción corta.**

Benzodiazepinas de acción prolongada

Todos los fármacos del grupo **poseen una vida media de 24 horas o más**, y la biotransformación de estos compuestos da lugar a formación de metabolitos activos. Los medicamentos que están comprendidos aquí son **clonazepam, clobazepam, clorazepato** y **diazepam**.

Benzodiazepinas de acción intermedia

Los compuestos tienen una **vida media que oscila entre 5 a 24 horas**. Su biotransformación da lugar a una parte activa y otra inactiva. Los fármacos que pertenecen al grupo son **alprazolam, lorazepam, bromazepam** y **temazepam**.

Benzodiazepinas de acción corta

Los medicamentos del grupo tienen una **vida media menor de cinco horas** y en su biotransformación no existe formación de metabolitos activos y son **triazolam, midazolam** y **oxazepam.**

Farmacodinamia

Las benzodiazepinas **favorecen la transmisión gabaérgica e inhiben el recambio de ciertos neurotransmisores como son noradrenalina, serotonina, acetilcolina y dopamina, lo que ocasiona su efecto ansiolítico y sedativo**. Al aumentar la actividad del receptor de benzodiazepinas, estrechamente en contacto con el complejo iónico GABA, permiten una mayor activación de los canales de cloro por el GABA, permitiendo que el ion fluya al interior de la membrana, inhibiendo la excitabilidad neuronal (figura 8-1). También se ha postulado un

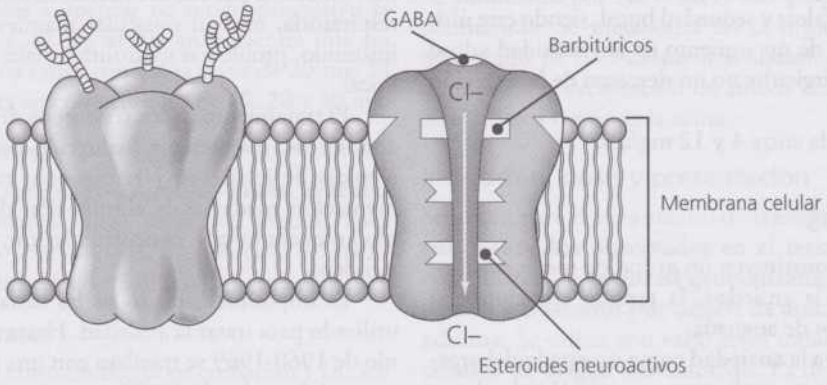

Figura 8-1. Sitios de acción de las benzodiazepinas.

incremento en la concentración de calcio intraneuronal dependiendo de la conductancia de potasio.

Farmacocinética

Todos los compuestos ansiolíticos suelen ser administrados vía oral. La absorción para todos ellos en general no es muy rápida. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan entre los 30 minutos y 8 horas. En cuanto a la distribución para todos los benzodiazepínicos existe una gran unión a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina en 85 a 97%. Atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica por su alta liposolubilidad. La biotransformación ocurre en el hígado en el sistema microsómico. Su principal vía de eliminación es renal.

Indicaciones generales

Están indicadas en enfermedades orgánicas donde la ansiedad es un componente o importante factor etiológico como las alteraciones psiconeuróticas que cursan con **ansiedad, insomnio, tensión emocional**.

Se utilizan en alteraciones neuromusculares, en las que el diazepam es el medicamento más indicado. Además, alivia las contracturas musculares, el dolor discal de las lesiones de la columna y tétanos.

También son prescritas para la **abstinencia alcohólica aguda**, el diazepam es el agente de elección ya que controla el insomnio y la agitación. Incluso son útiles para evitar o controlar el síndrome de abstinencia alcohólica (*delirium tremens*).

Las benzodiazepinas son útiles en todo tipo de convulsiones, en la medicación preanestésica y en anestesiología combinadas con otras sustancias.

- **Clonazepam:** Está indicado en las crisis de angustia ("ataque de pánico"). La dosis inicial es de 0.5 mg cada 12 horas, se aumenta de manera progresiva hasta llegar a una dosis de 1.5 a 10 mg al día dividida en 2 a 3 tomas.
- **Clorazepato:** Se emplea como ansiolítico en trastornos de ansiedad y se utiliza a dosis de 20 mg/día.
- **Alprazolam:** Se utiliza en ansiedad relacionada con síntomas depresivos y crisis de angustia. Ante ansiedad se utiliza una dosis de 0.25 a 0.5 mg tres veces al día; en crisis de angustia se emplean 1.5 a 6 mg al día divididos en 3 a 4 tomas.
- **Lorazepam:** Es un potente ansiolítico, es muy útil en crisis de angustia. Se emplea por vía oral a una dosis de 0.5 a 6 mg/día o por vía sublingual se usa 0.05 mg/kg/día. Por vía intravenosa se utiliza para el **control de estados epilépticos**.
- **Triazolam:** Se indica sobre todo como hipnótico y en la medicación preanestésica a dosis de 0.125 a 0.5 mg/día.
- **Oxazepam:** Se usa como ansiolítico de elección en ancianos y aquellos con trastornos renales o hepáticos; se emplea a una dosis de 30 a 60 mg al día repartido en tres tomas.
- **Midazolam:** Se utiliza en procedimientos quirúrgicos antes y durante la cirugía. Es el medicamento **más utilizado como sedante en los pacientes que requieren de apoyo ventilatorio mecánico**. Suele administrarse en infusión continua. El fármaco se presenta en ámpulas de 15 y 50 mg.

Sobredosificación

El **flumacenil** es el antídoto de elección en caso de sobredosis por benzodiazepinas. Es un antagonista de los receptores fisiológicos de las benzodiazepinas. Actúa desplazando de dichos receptores a las benzodiazepinas debido a su afinidad por estos receptores.

El flumacenil se administra por vía intravenosa, su vida media es de 53 minutos. La dosis de ataque es 0.2 a 0.3 mg IV cada minuto, hasta la recuperación de la conciencia o dosis total de 2 mg. El fármaco se presenta en ampolletas de 0.5 y de 1 mg. Los efectos colaterales relacionados con el uso del medicamento son náuseas, vómito, mareos, agitación y confusión.

Reacciones adversas de las benzodiazepinas

Las reacciones adversas incluyen: **sedación y somnolencia, disminución de la atención, disminución de la agudeza mental y de la coordinación muscular**, lo cual puede llevar a riesgos en sujetos que manejan o que trabajan con máquinas potencialmente peligrosas. Otras acciones inespecíficas de las benzodiazepinas son: aumento de peso, dolor de cabeza, reacciones alérgicas cutáneas, irregularidades menstruales y alteraciones de la función sexual.

Contraindicaciones

Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, glaucoma de ángulo estrecho, durante el embarazo y lactancia.

Ansiolíticos no benzodiazepínicos

Las azaspironas son un nuevo grupo químico con un perfil farmacológico distinto del de las benzodiazepinas. Carecen de acciones hipnóticas, anticonvulsivantes y miorrelajantes, no alteran la memoria y más que sedación producen insomnio. Su eficacia ansiolítica es escasa y lenta ya que se presenta luego de dos semanas. Los fármacos que pertenecen al grupo incluyen **buspirona, gepirona, isapirona** y **tandospirona**.

Buspirona

La buspirona es el fármaco prototipo del grupo.

Farmacodinamia

La buspirona tiene afinidad moderada por los receptores dopaminérgicos D_1 del cerebro. **Actúa como agonista de receptores 5-HT_1A** somatodendríticos en las neuronas serotoninérgicas del rafe medio disminuyendo las tasas de disparo espontáneas de éstas, lo que conduce a la disminución de serotonina y sus metabolitos en el núcleo estriado, el hipocampo y el *septum*.

Farmacocinética

La buspirona es de **administración oral** y se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Se une en 95% con las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 2 a 11 horas. Es metabolizada en el hígado y eliminada por orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

La buspirona se utiliza como **tratamiento de elección en pacientes donde los síntomas ansiosos son de tipo cognitivo más que somático**, como hostilidad, ira, preocupación, dificultad en la concentración, depresión y fatiga. La dosis inicial recomendada es de 5 mg tres veces al día y luego adicionar 5 mg cada dos días hasta alcanzar dosis de 15 mg tres veces al día. El fármaco se presenta en tabletas de 5 y 10 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes informadas son mareo, náuseas, cefalea, nerviosismo, insomnio, fatiga, excitación y sudación.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad, insuficiencia hepática o renal grave.

Zolpidem

El zolpidem representa una nueva clase de medicamentos hipnóticos no benzodiazepínicos, recién introducidos en el mercado. Es un derivado de una distinta clase química: las **imidazopiridinas**.

Farmacodinamia

Se conocen tres tipos de receptores benzodiazepínicos (conocidos como receptores omega), **el zolpidem se une de forma selectiva al receptor omega 1 facilitando la inhibición neural mediada por GABA**. El zolpidem acorta el tiempo de sueño, reduce la cantidad de despertares nocturnos, aumenta la duración del sueño y mejora su calidad.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**, se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 0.5 a 2 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 92%. Su vida media es de 1 a 4 horas. Es metabolizado con rapidez en el hígado y eliminado a través de la orina y las heces.

Indicación, dosis y presentación

El zolpidem se utiliza en el **tratamiento del insomnio**, ya sea transitorio, de corta duración y crónico. La dosis usual es de 10 mg una vez al día. El fármaco se presenta en tabletas de 10 mg.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales observados a dosis terapéutica incluyen cefalea, **somnolencia**, mareos, náuseas, vómitos y mialgias. A dosis mayores puede causar depresión respiratoria.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad, insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia hepática grave, síndrome de apnea del sueño y menores de 15 años de edad.

Autoevaluación

1. Una mujer lleva a su hijo de seis años de edad a la consulta de pediatría porque no ha podido dejar de orinar en la cama en la noche. Ella está preocupada y quiere saber si hay algún medicamento que podría ayudar a su hijo. ¿Qué fármaco le recomendaría el pediatra?
   a) Clorpromazina.
   b) Imipramina.
   c) Haloperidol.
   d) Traxodona.

2. Un albañil de 42 años de edad está incapacitado por un dolor de espalda desde que intentó levantar dos bultos de cemento. El paciente ha recibido tratamiento con varios medicamentos sin éxito. En su más reciente consulta el especialista del dolor le recetó un antidepresivo autorizado para tratar dolor crónico. ¿Qué medicamento sería?
   a) Venlafaxina.
   b) Amitriptilina.
   c) Reboxetina.
   d) Fluoxetina.

3. ¿A qué grupo de antidepresivos pertenece el medicamento citado en el inciso anterior?
   a) Antidepresivos heterocíclicos.
   b) Antidepresivos selectivos de la recaptación de serotonina.
   c) Antidepresivos selectivos de recaptación de noradrenalina y serotonina.
   d) Antidepresivos selectivos de la recaptación de noradrenalina.

4. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el de elección para el tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo en una mujer de 23 años?
   a) Fluoxetina.
   b) Alprazolam.
   c) Haloperidol.
   d) Zolpidem.

5. Una mujer de 35 años edad ingresa inconsciente al servicio de urgencias. Después de una discusión con su esposo se sentía decepcionada de la vida y con el fin de suicidarse ingirió 30 tabletas de alprazolam. ¿Cuál de las siguientes sustancias sería la más útil para antagonizar el efecto del alprazolam?
   a) Flumacenil.
   b) Zolpidem.
   c) Adrenalina.
   d) Haloperidol.

6. ¿Cuál de los siguientes fármacos constituye una buena elección para el control de estados epilépticos?
   a) Alprazolam.
   b) Clonazepam.
   c) Clorazepato.
   d) Lorazepam.

7. Un hombre de 43 años de edad acude al psiquiatra por un trastorno del sueño desde hace dos semanas. El psiquiatra recomienda iniciar tratamiento con un medicamento para tratar insomnio de corta duración y que posee sólo efecto hipnótico. ¿Cuál de los siguientes medicamentos elegiría?
   a) Zolpidem.
   b) Buspirona.
   c) Alprazolam.
   d) Clorazepato.

8. ¿Cuál de los siguientes fármacos pertenece al grupo de benzodiazepinas de acción intermedia?
   a) Alprazolam.
   b) Midazolam.
   c) Clonazepam.
   d) Clorazepato

9. ¿En cuál de los siguientes fármacos su mecanismo de acción se lleva a cabo como agonista del receptor 5-HT_1A?
   a) Zolpidem.
   b) Buspirona.
   c) Alprazolam.
   d) Reboxetina.

10. ¿Qué efecto secundario significativo debe advertirse a un paciente de 45 años de edad que cursa con trastorno depresivo y que va a iniciar tratamiento con fluoxetina?
    a) Disfunción sexual.
    b) Palpitaciones.
    c) Disnea.
    d) Aumento de peso.

Capítulo 9 Fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es considerada como una **enfermedad neurodegenerativa**, en un área del cerebro conocida como sustancia negra. Fue descrita y documentada en 1817 por el médico británico James Parkinson. Es un trastorno propio de las personas de edad avanzada, afecta a 1% de la población de 50 años de edad, es más frecuente en los varones. La enfermedad se manifiesta cuando 80% de las células nerviosas o neuronas de la sustancia negra cerebral sufren deterioro o muerte y su causa se desconoce. Algunos científicos han sugerido que la enfermedad de Parkinson puede ocurrir cuando una toxina externa o interna destruye de manera selectiva las neuronas dopaminérgicas. Otra teoría sostiene que radicales libres, moléculas inestables y muy perjudiciales generadas por acciones químicas normales en el cuerpo, pueden contribuir a la muerte de las células nerviosas conduciendo así a la enfermedad de Parkinson.

A modo de recuerdo, los ganglios basales representan un conjunto de núcleos que participan en la regulación de los movimientos. Ellos están insertados en un circuito que se inicia en la corteza cerebral y cuya salida es a través del tálamo, de vuelta a la corteza cerebral. Entre los ganglios basales se consideran: el **núcleo caudado,** el **putamen,** el **globo pálido,** el **núcleo subtalámico** y la **sustancia negra**. El núcleo caudado y el putamen constituyen una unidad llamada cuerpo estriado, estructura que se considera la entrada al circuito de los ganglios basales. El cuerpo estriado emplea dos neurotransmisores: la dopamina y la acetilcolina, éstos se encuentran en constante equilibrio y actúan de manera opuesta. La dopamina es un mensajero químico, normalmente producido por las neuronas de la sustancia negra cerebral, responsable de transmitir las señales entre la sustancia negra y la siguiente estación reveladora del cerebro, el cuerpo estriado que, a su vez, se encuentra conectado con el globo pálido y el tálamo que poseen influencias directas en la actividad motora originada en la corteza cerebral.

En la enfermedad de Parkinson el déficit primario de dopamina que resulta de una lesión de tipo degenerativo de la sustancia negra, provoca una disminución de los estímulos de esta estructura hacia la corteza motora que provoca acinesia (falta o disminución de movimiento).

La enfermedad de Parkinson se caracteriza de forma clínica por su inicio insidioso, afectando por lo regular una extremidad, puede haber irritabilidad, dificultad para dormir, facies menos expresiva y apática. Los síntomas más característicos son:

1. **Temblor en reposo** en 75% de los casos.
2. **Bradicinesia**, es decir, lentitud y pérdida de movimiento espontáneo y automático.
3. **Rigidez**.
4. **Alteración de los reflejos posturales:** inclinación del tronco y la cabeza hacia adelante.
5. **Anomalías al andar:** marcha lenta e insegura con un braceo deficiente, arrastrando los pies y a veces se dan pasos rápidos y cortos.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

El tratamiento para la enfermedad de Parkinson es básicamente farmacológico, en algunos casos quirúrgicos; sin embargo, el farmacológico dependerá del grado de incapacidad del paciente, y por lo general no está justificado hasta que los síntomas comprometen la capacidad laboral y las relaciones sociales. Por tanto, es necesaria una supervisión estrecha para asegurar que las pautas del tratamiento son bien toleradas y que se realizan cambios adecuados de la pauta a medida que la enfermedad progresa.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson se dirige a **restablecer el equilibrio entre los sistemas dopaminérgico** y **colinérgico** mediante el incremento de la disponibilidad de dopamina o de agonistas dopaminérgicos en el cuerpo estriado o mediante la reducción de la actividad colinérgica con agentes colinérgicos. Los principales grupos de medicamentos utilizados en la enfermedad de Parkinson incluyen **anticolinérgicos, sustancias sustitutivas, agonistas dopaminérgicos, antiviral antiparkinsoniano** e **inhibidores de la monoaminooxidasa**.

Anticolinérgicos

Se ha comprobado su **utilidad en las fases precoces de la enfermedad cuando el temblor es el síntoma más prominente**. Los fármacos que pertenecen al grupo incluyen **biperideno**, **trihexifenidilo**, orfenadina, prociclidina, benzotropina, etopropacina y otros.

Biperideno

Es un agente anticolinérgico que actúa de manera principal en el SNC, es el **prototipo** del grupo.

Farmacodinamia

Su mecanismo de acción se basa por lo regular en la **acción antagonista sobre acetilcolina a nivel del sistema extrapiramidal**, con lo que disminuye su acción colinérgica equilibrándola con la acción dopaminérgica disminuida. También mejora el estado de ánimo y reduce la secreción salival.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** e **intravenosa**, es absorbido con rapidez en el tubo digestivo y se une a las proteínas plasmáticas en 94% de los casos. Es metabolizado en el hígado y eliminado a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

El biperideno **se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la fase inicial y en caso de manifestaciones extrapiramidales producidas por medicamentos**. La dosis inicial es de 1 mg dos veces al día.

Se puede aumentar la dosis de forma progresiva de 2 mg/día hasta llegar a 16 mg/día. La dosis promedio recomendada es de 2 mg durante 3 a 4 veces al día. El biperideno se presenta en tabletas de 2 mg y ámpulas de 5 mg/ml para inyección.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentemente informadas por el uso del medicamento incluyen **sequedad de boca** y **visión borrosa**.

Otros efectos colaterales menos frecuentes son mareos, somnolencia, confusión mental aguda, estreñimiento, **retención urinaria**, palpitaciones, arritmias cardiacas y precipitación de glaucoma. Puede presentarse **parotiditis supurativa**, una complicación por la sequedad de boca.

Contraindicaciones

No se debe utilizar en enfermos con **hipertrofia prostática**, enfermedades gastrointestinales obstructivas o **paciente con glaucoma de ángulo cerrado**.

Sustancias sustitutivas

Son las más efectivas para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson. Mejoran el temblor, la rigidez, la bradicinesia, la afectación de la marcha y la micrografía.

Levodopa

La levodopa es el **representante** del grupo y es de origen sintético.

Farmacodinamia

La levodopa es un **precursor de la dopamina**. Se acumula en el cuerpo estriado, **la enzima dopadescarboxilasa** transforma esa levodopa en dopamina.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**, se absorbe con rapidez a partir del intestino delgado, **la absorción de la levodopa depende en gran medida de la velocidad del vaciamiento gástrico y el grado de acidez del estómago**. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 2 horas. Su vida media es de 1 a 3 horas. Sólo 1 a 3% de una dosis de levodopa alcanza el SNC, el resto se metaboliza fuera del cerebro a nivel periférico por la dopadescarboxilasa, por lo que es necesaria la administración de dosis alta de dopamina cuando se emplea sola.

Cuando se utiliza combinada con un inhibidor de la dopadescarboxilasa (**carbidopa** o **benseracida**) que no penetra la barrera hematoencefálica, el metabolismo periférico de la levodopa se reduce, se aumenta la concentración y la vida plasmática, por ende, se dispone de más dopa para que penetre al cerebro.

Indicación, dosis y presentación

La levodopa se usa en el **tratamiento de la enfermedad de Parkinson por lo general en combinación con carbidopa o benseracida, dos inhibidores periféricos de la dopadescarboxilasa** que incrementan la cantidad de levodopa disponible para actuar en el SNC.

Sin embargo, **después de cinco años**, la levodopa pierde su eficacia terapéutica en la gran mayoría de los pacientes.

La monoterapia con levodopa se emplea en sujetos que desarrollan movimientos involuntarios con dosis muy bajas de cualquier combinación. La carbidopa/levodopa se presenta en tableta de 25 mg/100 mg, de forma respectiva la dosis de inicio habitual es una tableta tres veces al día después de los alimentos para prevenir las náuseas. La benseracida/levodopa se presenta en tableta que contiene 50 mg/100 mg correspondientes, se administra del mismo modo que la carbidopa/levodopa.

Reacciones adversas

Las **discinesias** son el principal factor limitante del tratamiento, aparecen en 80% de los pacientes y se caracterizan por movimientos involuntarios repetitivos (atetosis, mioclonías, tics y temblor). Otros efectos colaterales relacionados con el uso de levodopa incluyen **malestar gastrointestinal** (náuseas, vómito y anorexia) en cerca de 80% de los enfermos. También llegan a presentarse efectos **conductuales** (insomnio, ansiedad y psicosis precoz) y **cardiovasculares** (hipotensión postural, taquicardia, arritmias y fibrilación auricular); puede aparecer **midriasis** y desencadenar un ataque agudo de glaucoma.

Contraindicaciones

La levodopa está contraindicada en personas que sufren psicosis, y en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado y úlcera péptica.

Agonistas dopaminérgicos

Son fármacos que **estimulan los receptores postsinápticos de dopamina**, menos efectivos que la levodopa para el control de la sintomatología, sobre todo la rigidez y bradicinesia. Son útiles como **tratamiento coadyuvante,** pero no tan efectivos para el control primario de síntomas. Los dos medicamentos más utilizados (**bromocriptina** y **pergolide**) son fármacos de origen sintético, son derivados ergotamínicos.

Bromocriptina

La bromocriptina es el **agonista dopaminérgico más empleado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, además se utiliza para el tratamiento de hiperprolactinemia**. Se obtiene por la adición de bromo a la ergocriptina que es un alcaloide del cornezuelo de centeno.

Farmacodinamia

Actúa como **agonista D_2. Inhibe la prolactina y hormona de crecimiento** a nivel de la hipófisis anterior.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** y es absorbida de manera variable a partir del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 2 horas. Su metabolismo no es bien conocido y es eliminada a través de la bilis y las heces.

Indicación, dosis y presentación

Es un **tratamiento coadyuvante en la enfermedad de Parkinson** en combinación con carbidopa o levodopa. Se inicia con 2.5 mg al día, dosis que se aumenta de forma progresiva hasta llegar a 30 a 50 mg al día.

También se utiliza en caso de **galactorrea** y **acromegalia**. El fármaco se presenta en tabletas de 2.5 mg y cápsulas de 5 mg.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios consisten en **distensión abdominal**, **náuseas** y **vómito**, estreñimiento; **alteraciones cardiovasculares** (hipotensión postural y arritmias cardiacas), **alteraciones mentales** (alucinaciones y delirio). Otros de los efectos colaterales informados de la bromocriptina incluyen congestión nasal, infiltrados pulmonares, fibrosis pleural y eritromelalgia. La última se manifiesta con pies hinchados, enrojecidos, hipersensibles y dolorosos.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con antecedentes de enfermedad psicótica, enfermedades vasculares periféricas y cardiopatías isquémicas.

Antiviral antiparkinsoniano

El medicamento **prototipo** del grupo es la **amantadina**.

Amantadina

Es un medicamento usado de modo inicial como antiviral, contra los virus de la influenza y de la rubéola; por casualidad se encontró que posee propiedades antiparkinsonianas.

Farmacodinamia

Su principal mecanismo de acción es el **aumento en la síntesis**, **liberación** o **recaptación de dopamina**.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** y es absorbida en el tubo digestivo, las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 4 horas. Su vida media plasmática es de 2 a 4 horas. No se metaboliza y casi toda es eliminada sin cambios en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es útil en la **enfermedad de Parkinson**, su beneficio puede ser de poca duración, con frecuencia desaparece después de sólo unas cuantas semanas de tratamiento, por lo que es recomendado su uso de **forma intermitente**. La dosis usual es de 100 mg 2 a 3 veces al día. Se presenta en tabletas de 100 mg. Otras presentaciones: solución inyectable.

Reacciones adversas

Los efectos más importantes son **depresión**, **insuficiencia cardiaca congestiva**, edema distal de extremidades, decoloración de la piel (*livedo reticularis*), retención urinaria y estado de confusión agudo en especial con alucinaciones visuales.

Contraindicaciones

La amantadina está contraindicada en aquellos con **insuficiencia cardiaca**.

Selegilina

Es un **inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO)**. Se han identificado dos tipos de IMAO. La **monoaminooxidasa A** —que metaboliza noradrenalina y serotonina— y la **monoaminooxidasa B**, que metaboliza dopamina.

Farmacodinamia

Es un **inhibidor selectivo de la monoaminooxidasa B**, enzima que se encarga de acelerar la oxidación de las aminas biógenas como la dopamina. En consecuencia, retarda la degradación de la dopamina, produce aumento de los niveles de dopamina en el cerebro y prolonga su acción. Potencia y prolonga el efecto de la levodopa.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**, su vida media es de 3 a 7 horas. Se metaboliza muy poco en el hígado, su metabolismo hepático produce la formación de anfetamina y es eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se usa en el **tratamiento de la enfermedad de Parkinson como coadyuvante** de la terapia con levodopa.

La dosis inicial es de 5 mg y más tarde se aumenta a 10 mg/día. Se presenta en tabletas de 5 y 10 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas incluyen **náuseas, estreñimiento, hipotensión ortostática**, alteraciones mentales y del sueño.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Autoevaluación

1. Un hombre de 75 años de edad es remitido al servicio de neurología por su médico de cabecera por presentar temblor en extremidades superiores en reposo. En la exploración física el paciente presenta facies no expresiva y apática, no hay rigidez, no hay alteración en los reflejos posturales ni en la marcha. ¿Cuál de los siguientes sería el manejo más indicado para esta persona?
   a) Levodopa.
   b) Carbidopa.
   c) Biperideno.
   d) Amantadina.

2. ¿Cómo actúa el medicamento mencionado en el numeral anterior?
   a) Es un agonista de los receptores postsinápticos de dopamina.
   b) Es un precursor de la dopamina, se acumula en el cuerpo estriado.
   c) Es un inhibidor selectivo de la monoaminooxidasa B.
   d) Antagoniza la acción de la acetilcolina a nivel del sistema extrapiramidal.

3. ¿Cuál de los siguientes es un efecto secundario significativo que se debe advertir al paciente del numeral 1?
   a) Daño hepático.
   b) Boca seca.
   c) Hipotensión postural.
   d) Infiltrados pulmonares.

4. ¿Cuál de las siguientes características corresponde a un fármaco con su acción correcta, que se utiliza de manera clínica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson?
   a) Carbidopa: inhibición selectiva de la monoaminooxidasa B.
   b) Amantadina: antagoniza la acción de la acetilcolina a nivel del sistema extrapiramidal.
   c) Levodopa: inhibe la enzima dopadescarboxilasa.
   d) Bromocriptina: es un agonista dopaminérgico del receptor D_2.

5. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones, referente a la levodopa **no es correcta**?
   a) Su absorción está influida por el vaciado gástrico.
   b) Se convierte en dopamina por la dopadescarboxilasa.
   c) Las discinesias son el principal factor limitante del tratamiento.
   d) Pierde su eficacia terapéutica en la mayoría de los pacientes después de 15 años.

6. Durante la primera valoración de un paciente con enfermedad de Parkinson, en la exploración física se observa que el sujeto presenta rigidez, alteración en la marcha, alteración en los reflejos posturales y temblor en las manos. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el indicado en este caso?
   a) Iniciar manejo con biperideno.
   b) Levodopa y carbidopa.
   c) Biperideno y bromocriptina.
   d) Amantadina y selegilina.

7. Un hombre de 68 años de edad es traído a la sala de urgencias por su hija. El paciente presenta desde hace tres días movimientos involuntarios y repetitivos; refiere su hija que el enfermo está recibiendo tratamiento por enfermedad de Parkinson desde hace tres meses. Si esta alteración está relacionada con un medicamento, ¿cuál de los siguientes sería el agente causal?
   a) Levodopa.
   b) Bromocriptina.
   c) Amantadina.
   d) Biperideno.

8. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones, referente a la selegilina no es cierta?
   a) Su metabolismo hepático produce la formación de anfetamina.
   b) Es un inhibidor selectivo de la monoaminooxidasa A.
   c) Produce aumento de los niveles de dopamina en el SNC y prolonga su acción.
   d) Se usa como coadyuvante con levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

9. ¿Cuál de los siguientes medicamentos está relacionado con insuficiencia cardiaca congestiva?
   a) Biperideno.
   b) Levodopa.
   c) Amantadina.
   d) Bromocriptina.

10. ¿Cuál fármaco de entre los siguientes —utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson— también es útil en el tratamiento de hiperprolactinemia?
    a) Biperideno.
    b) Amantadina.
    c) Carbidopa.
    d) Bromocriptina.

Capítulo 10 Analgésicos opioides y antagonistas

El término opiáceo u opioide se utiliza para designar a un grupo de fármacos que son semejantes al opio o a la morfina por sus propiedades. Son los **analgésicos más potentes** y constituyen el método más eficaz para aliviar el dolor que va de grado moderado a intenso. Hay varias vías de administración, entre las cuales están bucal, epidural, intracraneal, intramuscular e intravenosa.

Los alcaloides naturales del opio y de los analgésicos sintéticos análogos a la morfina han sido clasificados como analgésicos opioides. Se conoce como **alcaloide** a toda sustancia química natural obtenida de las plantas. Los ejemplos incluyen la cafeína del café y la nicotina del tabaco.

La palabra "opio" se deriva del nombre griego que significa "jugo" y éste se obtiene de una planta llamada amapola o adormidera. La droga contiene más de 20 alcaloides los más importantes son: **morfina**, **codeína** y **papaverina**.

El término **opioide** se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina. Existen tres tipos de opioides: **naturales**, **sintéticos** y **endógenos**.

Han sido identificadas tres familias de péptidos endógenos: **encefalinas**, **dinorfinas** y **endorfinas**. Cada familia deriva de un péptido precursor genéticamente diferente y tiene su distribución anatómica característica. A los precursores se les conoce como **preproencefalina** (proencefalina A), **preproopiomelanocortina** (POMC) y **preprodinorfina** (proencefalina B). Los péptidos más pequeños que poseen actividad analgésica directa son dos pentapéptidos metionina-encefalina (met-encefalina) y leucina-encefalina (leu-encefalina).

La preproencefalina contiene seis copias de met-encefalina y una de leu-encefalina. La POMC contiene la secuencia de met-encefalina, B endorfina y otros péptidos no opioides. La preprodinorfina da origen a varios péptidos opioides activos que contienen la secuencia leu-encefalina.

En el SNC se encuentran moléculas precursores de opioides endógenos en sitios relacionados con la **percepción del dolor** (láminas I y II de la médula espinal, núcleo espinal del trigémino y núcleo gris periacueductal), **modulación de la conducta afectiva** (amígdala, hipocampo, *locus ceruleus* y corteza cerebral), **modulación del control motor** y **para la regulación del sistema nervioso autónomo y de las funciones neuroendocrinas**.

Incluso estas moléculas se encuentran en la médula suprarrenal y en los plexos nerviosos y glándulas exocrinas del estómago e intestino.

Los estudios realizados sobre la fijación de fármacos y péptidos opioides en ciertos sitios del encéfalo y otros órganos, sugieren la existencia de al menos ocho tipos de receptores opioides. En el sistema nervioso central se han observado cinco clases principales de receptores opioides designados **mu**, **kappa**, **delta**, **sigma** y **épsilon**.

Se ha determinado que el **receptor mu** es el responsable de analgesia supraspinal, depresión respiratoria, euforia, miosis, reducción de la motilidad gastrointestinal y dependencia física. El **receptor kappa** de la analge-

sia espinal, miosis y sedación. El **receptor sigma** es culpable de disforia, alucinaciones y estimulación respiratoria y vasomotora. En el humano no están claras las consecuencias de la estimulación de los **receptores delta** y **épsilon** de los opioides.

La mayor parte de los opioides utilizados en la clínica tiene afinidad por los receptores mu, y **su acción analgésica se lleva a cabo principalmente por la activación de los receptores mu y kappa**.

La acción analgésica de los opioides se realiza por lo normal a **nivel espinal** y **supraspinal**.

La analgesia espinal se debe a la activación de receptores opioides presinápticos que provocan un aumento en el influjo de calcio y disminución de la liberación de los neurotransmisores involucrados en la nocicepción.

En cambio la analgesia supraspinal se debe a la activación de receptores opioides postsinápticos de la médula espinal y del mesencéfalo, lo cual produce una inhibición de las neuronas involucradas en las vías del dolor por aumento en el flujo de iones de K^+.

Clasificación

Desde un punto de vista didáctico, los opioides se clasifican en **agonistas totales**, **agonistas parciales** y **antagonistas**.

Agonistas totales

Entre ellos se cuentan **morfina**, **dextropropoxifeno**, metadona, meperidina, fentanilo, oxicodona y otros.

Agonistas parciales

Son fármacos que pueden actuar como agonistas o antagonistas dependiendo de la situación en que se emplean. Los medicamentos incluidos dentro de este grupo son **nalbufina**, **buprenorfina**, pentazocina, entre otros.

Antagonistas opioides

Derivados de la morfina, incluyen en el grupo naloxona, naltrexona y nalmefeno.

Morfina

La morfina es el representante del grupo de los agonistas totales.

Farmacodinamia

Sus acciones se realizan en el sistema nervioso, tanto central como periférico. **Tiene afinidad por los receptores mu, kappa y delta. Su acción analgésica depende de manera esencial de la activación de los receptores mu.**

Farmacocinética

Es administrada por las **vías oral**, **rectal** y **parenteral**. La biodisponibilidad por vía oral es limitada por su metabolismo de primer paso. Su vida media es de 2 a 4 horas, la duración de su acción es de 3 a 6 horas. Se une poco a las proteínas plasmáticas, atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Es metabolizada en el hígado y eliminada a través de la orina, bilis, saliva, sudor y leche materna.

Indicación, dosis y presentación

La morfina se emplea de forma extensa para el **alivio del dolor de grado moderado a intenso** incluyendo dolores posoperatorio, de las enfermedades terminales y visceral de traumatismos, quemaduras, cáncer e infarto agudo de miocardio.

También se utiliza en el **edema pulmonar cardiogénico** ya que sus efectos vasodilatadores reducen la precarga. La dosis por vía oral es de 30 a 60 mg cada 12 horas. Por vía subcutánea o intramuscular se administran 4 a 15 mg cada 4 horas; en tanto que por vía intravenosa se inyectan 4 a 15 mg diluido en 4 a 5 ml de agua y se administran lentamente durante 4 a 5 minutos; por vía epidural a través de catéter epidural se administran 5 mg cada 24 horas.

En caso de dolor relacionado a infarto miocárdico agudo se administran 8 a 15 mg. La morfina se presenta en tabletas de 15, 30, 60, 100 y 200 mg; ampolletas de 10 mg y supositorios de 30, 60 y 100 mg. Otras presentaciones: solución oral; comprimidos de liberación prolongada; cápsulas.

Reacciones adversas

Las reacciones que se pueden presentar después de su administración son **náuseas**, **vómito**, **somnolencia**, hipotensión ortostática, taquicardia, estreñimiento, confusión, temblor, nerviosismo, anorexia, cefalea, visión borrosa o doble, espasmo biliar o uretral, depresión respiratoria, erupción cutánea, broncospasmo o laringospasmo alérgico, alucinaciones, depresión mental, rigidez muscular dificultad para dormir.

Intoxicación por morfina

Los efectos se pueden presentar después de **120 mg oral** y de **30 mg por vía parenteral**. La intoxicación de la

morfina se caracteriza por: **coma**, **pupilas puntiformes** y **depresión respiratoria**.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad, depresión respiratoria, ataque agudo de asma, edema pulmonar, traumatismo o lesión craneoencefálica, hipertensión intracraneal, estados convulsivos, insuficiencias hepática y renal, síndrome de abdomen agudo, arritmias cardiacas, pancreatitis, cólico biliar, farmacodependencia y durante la lactancia.

Dextropropoxifeno

Farmacodinamia

Es un analgésico opioide sintético. **Se une a los receptores mu**, tanto en el SNC como en el entérico. Su efecto analgésico es débil, 25 a 50 veces menos potente que la morfina.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** y es absorbido con rapidez en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 4 horas. Tiene una vida media de 6 a 12 horas. Se distribuye en todos los tejidos del organismo. Es metabolizado en hígado y eliminado por la orina y en menor proporción en la bilis.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza de manera principal para aliviar **dolor leve a moderado**. La dosis recomendable es de 100 mg 3 a 4 veces al día. El dextropropoxifeno se presenta en cápsulas de 100 mg.

Reacciones adversas

La administración de este medicamento puede ocasionar cefalea, **sedación**, **somnolencia**, erupción cutánea y alteraciones gastrointestinales: **náuseas**, **vómito**, dolor abdominal y estreñimiento.

Contraindicaciones

No se administra en pacientes hipersensibles al compuesto, con **traumatismo craneoencefálico cerrado** al igual que todos los opioides, aumenta la presión vascular cerebral y puede provocar hemorragia y herniación.

Nalbufina

Farmacodinamia

Es un analgésico opioide sintético, a la vez **agonista** y **antagonista de los opioides**. Su potencia analgésica es equiparable a la de la morfina. Sus acciones analgésicas se determinan por su interacción como agonista de los receptores kappa. Su actividad antagonista se lleva a cabo sobre los receptores opioides mu.

Farmacocinética

Se administra por **vía parenteral** y se une a las proteínas plasmáticas en 30%. Su vida media es de 5 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada en orina.

Indicación, dosis y presentación

Está indicada en caso de **dolor moderado a intenso**. Además el fármaco se utiliza como **analgésico obstétrico** durante el trabajo de parto. La dosis que se administra es de 10 a 20 mg cada 3 o 6 horas. La dosis máxima es de 160 mg/día. La nalbufina se presenta en ampolletas de 10 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones comunes relacionadas con la administración de la nalbufina son **náuseas**, **vómito**, mareo o vértigo, boca seca, cefalea, depresión, nerviosismo, agitación, hipotensión, erupción cutánea y diaforesis.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes hipersensibles al medicamento.

Buprenorfina

Farmacodinamia

Es un **agonista parcial de los receptores mu y antagonista de los receptores kappa**. Su actividad analgésica es superior a la de la morfina así como sus efectos analgésicos que son más prolongados.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**, **intravenosa**, **intramuscular**, **subcutánea** y **transdérmica**. Se absorbe de manera lenta en el tubo digestivo después de su administración oral. Es metabolizada de modo parcial en el hígado, para después ser eliminada 80% por vía fecal y el restante 20% a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Debe prescribirse en caso de **dolor moderado a intenso**. Su vía de administración es sublingual 0.2 a 0.4 mg cada 8 horas, de modo que es colocada debajo de la lengua, no debe masticarse ni tragarse. La dosis por vía intravenosa es de 0.3 a 0.6 mg cada 8 horas. El medicamento se presenta en tabletas de 0.3 mg y en ámpulas de 0.3 mg/ml para inyección. Otras presentaciones: parches.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son **sedación**, mareos, sudación, cefalea, hipotensión, náuseas y vómitos.

Contraindicaciones

No se debe utilizar en caso de depresión respiratoria e intoxicación alcohólica.

Naloxona

Farmacodinamia

La naloxona **se fija con gran afinidad a todos los receptores opioides**, siendo 10 veces mayor en los receptores mu que en los kappa y delta. **Es el antagonista opiáceo más puro que revierte los efectos de los narcóticos en todos los receptores.**

Farmacocinética

Se administra por **vía intravenosa**, **intramuscular** y **subcutánea**. Se distribuye con rapidez en el organismo. El inicio de su acción es después de 1 a 2 minutos por vía IV y 2 a 5 minutos después de su administración IM. La duración de la acción depende de la dosis y de la vía de administración. Su vida media es de 30 a 80 minutos. Es metabolizada en hígado y eliminada a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es utilizada como **antídoto en la intoxicación por opiáceos** (hipotensión, depresión respiratoria, sedación). También se emplea como diagnóstico de sobredosis de medicamentos. La dosis que se utiliza es de 0.4 mg/kg administrada con lentitud por vía IV, si no hay respuesta se puede repetir la dosis. Se presenta en ámpulas de 0.4 y 1 mg/ml. Otras presentaciones: comprimidos.

Reacciones adversas

Las reacciones observadas con la administración de ésta incluyen alteraciones gastrointestinales (**náuseas** y **vómito**); sudación, nerviosismo, hipertensión y taquicardia.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Naltrexona

Es utilizada como **coadyuvante en el tratamiento del alcoholismo**. El alcohol produce liberación de endorfinas y el medicamento antagoniza las sensaciones placenteras producidas por esas endorfinas. La dosis que se recomienda es de 50 mg al día. Se presenta en tabletas de 50 mg. La duración del tratamiento debe ser de 6 a 12 meses.

Autoevaluación

1. El especialista de la Clínica del Dolor del Hospital General de la ciudad de Montreal, Canadá, receta de forma generosa morfina para el control de dolor en pacientes con enfermedades crónicas en fase terminal. ¿Cuál de los siguientes constituye una contraindicación absoluta para el uso de los opioides?
   a) Edema agudo de pulmón.
   b) Infarto agudo de miocardio.
   c) Traumatismo craneoencefálico cerrado.
   d) Cólico renal.

2. ¿Cuál sería la consecuencia más grave en el caso citado en el inciso anterior?
   a) Insuficiencia respiratoria.
   b) Arritmia ventricular.
   c) Aumento en la presión vascular cerebral.
   d) Insuficiencia renal aguda.

3. Un hombre de negocios de 54 años de edad presenta diabetes mellitus desde hace 10 años, ha tenido dos eventos previos de infarto agudo de miocardio. Acude al servicio de urgencias por presentar dolor precordial de tipo opresivo, sofocante, con irradiación a hombro izquierdo. Ante la sospecha de un tercer evento de infarto agudo de miocardio, para controlar el dolor el médico de urgencias decide administrar un analgésico. ¿Cuál elegiría entre los siguientes?
   a) Diclofenaco.
   b) Paracetamol.
   c) Morfina.
   d) Celecoxib.

4. Una mujer de 35 años de edad es traída al servicio de urgencias en estado de coma y depresión respiratoria. La hermana de la enferma refiere que después de una

discusión con su esposo la paciente ingirió 40 tabletas de morfina. ¿Cuál de los siguientes debe incluir en el manejo de ésta?
a) Naloxona.
b) *N*-acetilcisteína.
c) Flumacenil.
d) Buprenorfina.

5. ¿Con cuál de los siguientes receptores está relacionada la acción analgésica de la nalbufina?
a) Sigma.
b) Delta.
c) Mu.
d) Kappa.

Sección III
Farmacología cardiovascular

CONTENIDO

Capítulo

11 Medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial

12 Fármacos diuréticos

13 Medicamentos utilizados en la insuficiencia cardiaca

14 Fármacos antiarrítmicos

15 Medicamentos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho

Capítulo 11 Medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial

La hipertensión arterial es el trastorno crónico más común, en la actualidad la prevalencia mundial se estima alrededor de **1 000 millones** de individuos. Casi **7 100 millones** de muertes anuales son atribuibles de manera directa o como consecuencia cercana de esta enfermedad.

La **tensión arterial es la presión con que circula la sangre por el interior de las arterias** y se expresa a través de diferentes técnicas de medición como **tensión sistólica** y **tensión diastólica** (figura 11-1). La primera corresponde a la fuerza de expulsión del corazón y la rigidez de las grandes arterias, la segunda coincide con el momento de dilatación cardiaca. Cuando esta presión es excesiva, aparece la hipertensión arterial.

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo para el desarrollo de un gran número de otras condiciones, entre las que destacan infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca, eventos cerebrovasculares y enfermedad renal.

La hipertensión arterial es prácticamente asintomática, de ahí que algunos la denominen **"el enemigo silencioso"** dado que en muchas ocasiones sólo pueda identificarse en el curso del examen físico de un paciente.

En efecto la hipertensión arterial se define como la **elevación de la presión arterial igual o arriba de 140/90 mm Hg**, el diagnóstico se establece cuando se encuentra esta cifra en dos o más ocasiones distintas.

Se señala que la tensión arterial (TA) depende del gasto cardiaco (GC) por la resistencia vascular periférica (RVP), ya que como se sabe de acuerdo con la ecuación hidráulica aquélla es igual al producto de ambos. Sin embargo, ninguno de ellos la controla de manera absoluta porque éstos a su vez dependen de muchos otros factores fisiológicos.

$$TA = GC \times RVP$$

Son múltiples los mecanismos fisiológicos que intervienen en el control de la presión arterial, los barorreceptores y los quimiorreceptores mediados por los nervios autónomos, vasoconstricción por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina, vasoconstrictor vasopresina, liberación local de hormonas del endotelio vascular, los riñones que regulan el volumen de líquido intravascular, etcétera.

Función del sistema nervioso en el control de la presión arterial

Una de las funciones más importantes del sistema nervioso es la de producir aumentos rápidos de la presión arterial. Con este fin, las funciones vasoconstrictoras y cardioaceleradoras del sistema nervioso simpático son estimuladas, y se produce inhibición de las señales inhibidoras vagales parasimpáticas, los dos efectos se unen y producen aumento de la presión arterial.

Reflejo barorreceptor

Los barorreceptores se localizan en las paredes de las grandes arterias: aórticas y carotídeas, y son sensibles a

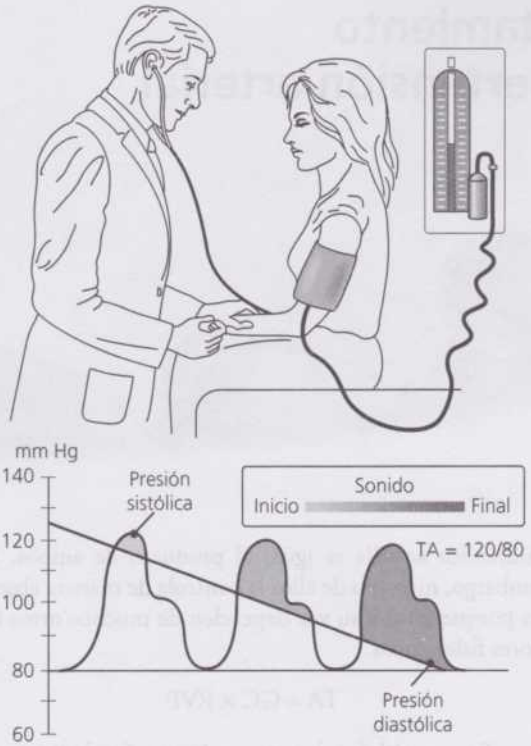

Figura 11-1. Medición de la presión arterial.

cambios de presión, responden con mayor eficacia a los aumentos bruscos de la presión arterial. Los barorreceptores carotídeos se estimulan por el estiramiento de las paredes de los vasos debido a la presión sanguínea. Un aumento en la presión arterial estimula a estos barorreceptores por lo que se inhibe el centro vasomotor bulbar y excita el vago. A la inversa al disminuir el estiramiento disminuye la actividad de los barorreceptores.

Mecanismo de los quimiorreceptores

Los quimiorreceptores son células localizadas en los cuerpos aórticos y carotídeos que poseen una adecuada irrigación sanguínea y le permite detectar modificaciones en la concentración de oxígeno, dióxido de carbono e hidrógeno.

Las señales transmitidas desde los quimiorreceptores al centro vasomotor lo estimulan, y aumenta la actividad simpática de manera conjunta con el aumento del gasto cardiaco, la resistencia vascular periférica y la presión arterial.

A nivel de las aurículas y de las arterias pulmonares existen unos receptores de estiramiento llamados receptores de baja presión, los cuales detectan cambios de presión por aumento de volumen en las zonas de baja presión, desencadenando reflejos paralelos a los barorreceptores.

El aumento de volumen en las aurículas provoca dilatación refleja de las arteriolas aferentes de los riñones y otras arteriolas periféricas. La disminución de la arteriola aferente provoca un aumento de la intensidad del filtrado glomerular con disminución del volumen sanguíneo, disminución del gasto cardiaco y disminución de la presión arterial. El aumento de volumen de las aurículas transmite señales al hipotálamo, lo que disminuye la vasopresina y disminución de la reabsorción de agua.

Vasoconstrictor renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina es un elemento importante de los mecanismos interrelacionados que regulan la hemodinámica y el equilibrio de agua y electrólitos. Los factores que activan el sistema son la disminución del volumen sanguíneo, la perfusión renal y la concentración de sodio en plasma.

Respuesta renal a la presión arterial

El sistema fundamental para el control de la presión arterial a largo plazo es el mecanismo renal de los líquidos corporales. Este mecanismo tiene un elemento central o propio que es la diuresis o natriuresis por presión.

Un incremento de la presión arterial provoca una pérdida del volumen del líquido extracelular debido a un aumento en la eliminación de agua y sales, todo lo cual provoca una disminución del volumen sanguíneo y, por tanto, del retorno venoso y del gasto cardiaco con la consecuente baja en la presión arterial.

En cambio, una disminución en la presión arterial provoca una baja presión en las arteriolas renales y de la actividad neural simpática, lo cual estimula la producción de renina que, a su vez, aumenta la producción de angiotensina II, la cual produce aumento en la retención de agua y electrólitos, estimula la síntesis y secreción de aldosterona.

Tipos de hipertensión arterial

La hipertensión arterial se clasifica en dos tipos: primaria o esencial y secundaria.

Hipertensión arterial primaria

La hipertensión arterial primaria, esencial o idiopática, es la forma más común, constituye **92** a **95%** de los casos de hipertensión arterial en la población general. **No se conoce su etiología** debido a la gran variedad de sistemas que intervienen en la regulación de la presión arterial (adrenérgicos, centrales o periféricos, renales, hormonales y vasculares) y las complejas interacciones que existen entre ellos.

Hipertensión arterial secundaria

Cuando la elevación de la presión arterial es debida a una **causa conocida**, se denomina **hipertensión arterial secundaria**, pues implica la presencia de padecimientos identificables. Las principales causas de la hipertensión arterial secundaria son:

1. **Renales:** Glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal, tumores, malformaciones, estenosis de la arteria renal, pielonefritis, nefropatía diabética.
2. **Cardiovascular:** Coartación de aorta, hipoplasia de aorta abdominal.
3. **Endocrinas:** Hiperplasia adrenal, hiperaldosteronismo, feocromocitoma, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing.
4. **Fármacos:** Anticonceptivos, eritropoyetina, glucocorticoides, ciclosporina, calcitonina, cocaína.
5. **Ambientales:** Ruido, estrés, dieta rica en sodio.
6. **Gestación:** Eclampsia, preeclampsia.

Fisiopatología de la hipertensión arterial

Las bases genéticas de la hipertensión arterial todavía no son claras, pero ésta continúa siendo un área importante de investigación. Sin embargo, existen varias teorías que tratan de explicar la hipertensión arterial, de las más importantes podemos mencionar **hiperactividad simpática**, **defecto genético en la excreción renal de sodio**, **teoría metabólica** y **disfunción endotelial**.

Hiperactividad simpática

Numerosos estudios en humanos han demostrado un aumento de la actividad simpática en la hipertensión arterial; sin embargo, no está claro si el aumento de la actividad simpática es causa o consecuencia de la enfermedad. Un aumento en la actividad simpática podría ser la génesis de hipertensión en individuos sometidos continuamente a estrés, con obesidad y alto consumo de dieta en sodio.

Defecto genético en la excreción renal de sodio

Diversos estudios han demostrado que la hipertensión arterial esencial se relaciona principalmente a un defecto genético en la excreción renal de sodio. La alteración en la excreción renal de sodio puede ser influenciada por variaciones en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona o por el sistema nervioso simpático.

Teoría metabólica

Según la teoría existe un defecto genético de fondo, responsable de modular el metabolismo de lípidos, carbohidratos y ácido úrico, y tiene como tronco común fisiopatológico la resistencia a la insulina (que es una respuesta subnormal de los tejidos a una concentración determinada de insulina) y cuya repercusión primaria es la hiperinsulinemia que, a su vez, ejerce múltiples efectos, retención de sodio, acumulación de calcio, hipertrofia vascular, así como actividad simpática aumentada que condicionan hipertensión arterial.

Disfunción endotelial

El tono vascular se ve afectado por la función endotelial inadecuada, por lo que la ausencia de balance en la producción de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, favorece el aumento en la resistencia vascular periférica y, por ende, aumento en la presión arterial.

Clasificación de la hipertensión arterial

El cuadro 11-1 muestra la clasificación vigente para la hipertensión arterial según el séptimo y más reciente reporte del **Comité Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC)**, una organización que reúne a 46 organiza-

ciones a nivel nacional en Estados Unidos, y tiene sesiones bianuales para discutir los últimos avances y descubrimientos en todos los aspectos relacionados con la hipertensión arterial.

Cabe indicar que la hipertensión arterial a veces puede desarrollar complicaciones que requieran una atención en los Servicios de Urgencia y la principal complicación se denomina crisis hipertensiva.

Crisis hipertensiva

Por definición es un conjunto de situaciones caracterizadas por alzas de la presión arterial (consideradas como elevaciones de la presión arterial diastólica de más de 130 mm Hg en pacientes asintomáticos y presión arterial diastólica de más de 120 mm Hg en sujetos que presentan síntomas). La crisis hipertensiva incluye a la urgencia y la emergencia hipertensivas.

Urgencia hipertensiva

Es la elevación excesiva de la presión arterial sin daños a órganos blancos (corazón, cerebro y riñón) y que permite una corrección gradual en un periodo de 24 a 48 horas con un fármaco por vía oral.

Emergencia hipertensiva

Es la elevación excesiva de la presión arterial acompañada de compromiso en los órganos blanco y que obliga a un descenso de la presión arterial en el plazo máximo de una hora, con tratamiento por vía intravenosa.

Tratamiento de la hipertensión arterial

En general, el tratamiento de la hipertensión arterial se clasifica en definitivo, no farmacológico o modificación del estilo de vida y farmacológico.

Tratamiento definitivo

El tratamiento definitivo consiste en **eliminar la causa identificable** responsable de la hipertensión arterial. Considere como ejemplo a un paciente que tiene hipertensión arterial debida a estenosis de la arteria renal, el tratamiento consiste en realizar angioplastia de la arteria renal.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento se da a todos los pacientes a quienes no se puede dar un tratamiento definitivo, que se encuentran según la clasificación en **estadio I y que no muestran ninguna de las manifestaciones de la enfermedad en el órgano blanco**.

El tratamiento consiste en **medidas dietarias, disminución de ingesta de alcohol, suspender el tabaquismo, disminución del peso corporal, actividad física y manejo del estrés**.

Medidas dietarias

Los hábitos dietarios del hipertenso constituyen un factor modificable y controlable, capaz de producir un descenso en las cifras de presión arterial. Se ha demostrado que una **dieta rica en frutas, vegetales, productos lácteos bajos en grasa**, y **un reducido contenido de grasas totales, grasas saturadas** y **colesterol**, llega a producir una **reducción entre 8 y 14 mm Hg** en la presión arterial sistólica.

Otra medida de importancia es **limitar la ingesta dietética de sodio**. Una correcta restricción del consumo de sodio puede producir una **reducción de 2 a 8 mm Hg** en la presión arterial sistólica.

Disminución de ingesta de alcohol

El consumo elevado de bebidas alcohólicas favorece el desarrollo de la hipertensión arterial. Si bien la ingesta de etanol en dosis bajas produce una disminución en la

Cuadro 11-1. Clasificación de la presión arterial

Presión arterial	Presión arterial sistólica (mm Hg)	Presión arterial diastólica (mm Hg)
Normal	<120	<80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión estadio I	140-159	90-99
Hipertensión estadio II	≥160	≥100

contractilidad miocárdica y causa vasodilatación periférica, lo que, en consecuencia produce disminución leve en cifras de presión arterial. **El consumo de alcohol en cantidades mayores a 30 ml en varones y mayores a 15 ml en mujeres, induce un aumento proporcional a la dosis de las cifras de presión arterial**, lo que constituye un factor promotor de la hipertensión arterial.

Suspender el tabaquismo

Los riesgos del tabaquismo a nivel cardiovascular han sido bien investigados, por lo que la suspensión del tabaquismo es una medida no sólo positiva, sino necesaria en el paciente hipertenso. Se ha documentado que **fumar un cigarrillo puede inducir a un aumento en la presión arterial por un lapso de 15 a 30 minutos**, de manera que el patrón de consumo de varios cigarrillos diarios puede mantener la presión arterial elevada durante todo el día.

Disminución del peso corporal

El individuo obeso presenta un mayor riesgo a padecer numerosas patologías como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, enfermedades de vesícula biliar y cáncer.

El mecanismo específico por el cual la obesidad aumenta el riesgo de hipertensión arterial no es aún claro. Pero se ha especulado que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, habituales en la obesidad, favorecen la reabsorción renal de sodio y aumentan el tono simpático, acentuando así la constricción arterial y, por tanto, la resistencia vascular periférica.

Se estima que la pérdida de peso por sí sola es capaz de reducir la presión arterial sistólica entre **5 y 20 mm Hg por cada 10 kg por encima del peso corporal**.

Actividad física

La actividad física no sólo ayuda a reducir la obesidad al incrementar el consumo calórico, sino también disminuye la incidencia de hipertensión arterial, enfermedades cardiacas, diabetes y osteoporosis. El paciente hipertenso debe realizar por lo **menos 30 minutos al día** de una actividad física aeróbica, la mayor parte de los días de la semana.

Manejo del estrés

El estrés psicogénico repetitivo produce aumento en la actividad del sistema simpático y puede ser una causa directa o contribuyente al desarrollo de la hipertensión arterial. En algunos casos es el único agente responsable de la hipertensión. El individuo hipertenso debe adoptar medidas para el manejo del estrés psicogénico y enfocarse en los ejercicios de respiración, la realización de actividades relajantes y la participación en terapias de grupo, entre otras.

Tratamiento farmacológico

El principal objetivo del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial es:

Alcanzar la máxima reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, a través de la normalización sostenible de las cifras de presión arterial del paciente. **El tratamiento farmacológico se da a todos los pacientes que se encuentran en estadio I que no responden al tratamiento no farmacológico durante un periodo de 2 a 3 meses, y también a todos los que se encuentran en estadio II.**

La lista de los fármacos antihipertensivos incluye a los **diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas selectivos de alfa 1-adrenorreceptores, alfa y betabloqueadores, vasodilatadores directos, calcioantagonistas, fármacos adrenérgicos de acción central, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA 2) e inhibidor de la renina.**

Diuréticos tiazídicos

Las tiazidas son **fármacos diuréticos que favorecen la excreción urinaria de sodio y cloruro**. Aunque los diuréticos tiazídicos producen disminución del volumen de líquido extracelular, **su acción antihipertensiva primaria ocurre por efecto de una vasodilatación directa**. El reporte del JNC 7 recomienda la prescripción de tiazidas como **fármaco inicial de elección para el manejo de la hipertensión arterial** en la mayoría de pacientes.

Betabloqueadores

Los betabloqueadores actúan inhibiendo la respuesta al estímulo adrenérgico, mediante la **ocupación de receptores beta-adrenérgicos localizados en el miocardio y a nivel vascular**.

Los betabloqueadores se han clasificado en dos grupos: **no selectivos** (propranolol, timolol, nadolol y otros) y **selectivos** (metoprolol, atenolol, esmolol y otros).

Propranolol

El propranolol es el mejor representante del grupo.

Farmacodinamia

Es un **bloqueador beta-adrenérgico, no selectivo que actúa sobre β_1, β_2 y β_3**. Produce **efectos cronotrópico e inotrópico negativos**, lo que conduce a una disminución del gasto cardiaco y del consumo de oxígeno por el corazón, lo que explica su efecto antihipertensivo.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa. Se absorbe por el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 60 a 100 minutos. Su vida media es de 3 a 6 horas. Se metaboliza en el hígado y se elimina en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se indica en pacientes con **insuficiencia coronaria**, la dosis que se administra por vía oral es de 10 a 20 mg divididos en 3 a 4 veces al día. En caso de **hipertensión arterial** la dosis que se administra por vía oral es de 40 a 80 mg dos veces al día. En pacientes con **arritmias cardiacas** la dosis que se recomienda por vía oral es de 10 a 40 mg tres veces al día.

Por vía intravenosa la dosis que se administra es de 1 a 3 mg, se administra en forma lenta 1 mg/minuto, si es necesario se repite la dosis a los dos minutos y después de cuatro horas.

La presentación del medicamento es en tabletas de 10, 20, 40 y 80 mg, y ampolletas de 1 mg/ml. Otras presentaciones: cápsulas de liberación prolongada.

Reacciones adversas

Las reacciones comunes después de la administración del propranolol son: **bradicardia**, **hipotensión**, dolor retrosternal, disminución de la libido, dificultad respiratoria, edema, confusión y depresión. El propranolol **produce aumento en los triglicéridos plasmáticos**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes hipersensibles al compuesto, **asma bronquial**, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, insuficiencia cardiaca crónica severa y bloqueos cardiacos de segundo o tercer grado y enfermedad severa del nodo sinusal.

Metoprolol

Farmacodinamia

El metoprolol es un **betabloqueador selectivo de los receptores β_1**, inhibe la respuesta del miocardio al estímulo adrenérgico.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 3 horas.

Su vida media es de 3 a 4 horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en pacientes con **hipertensión arterial**, **arritmias**, **insuficiencias cardiaca** y **coronaria**. La dosis que se administra es de 100 a 300 mg al día dividido en dos dosis. El metoprolol se presenta en tabletas de 100 mg.

Reacciones adversas

En general el metoprolol produce reacciones adversas significativas que incluyen, cansancio, **bradicardia**, vértigo, alteraciones gastrointestinales, edema de miembros inferiores, dificultad para dormir y disminución de la capacidad sexual.

Contraindicaciones

El uso del metoprolol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, **insuficiencia cardiaca crónica severa** e hipertensión pulmonar.

Antagonistas selectivos de alfa 1-adrenorreceptores

Este grupo farmacológico está compuesto por derivados de quinazolina y actúan mediante el **bloqueo de los alfa 1-adrenorreceptores postsinápticos**, produciendo **vasodilatación arterial** y **venosa**, con lo que reducen la resistencia vascular periférica. Los medicamentos incluidos en el grupo son prazosina, doxazosina y terazosina.

Estos fármacos también **producen aumento de HDL-colesterol**, pueden mejorar la tolerancia a la glucosa y reducir la hipertrofia ventricular izquierda en la terapéutica a largo plazo.

Prazosina

La prazosina es un derivado quinazolínico, es el **prototipo** del grupo.

Farmacodinamia

Produce **vasodilatación arterial** y **venosa** por lo que disminuye las resistencias periféricas y la presión arterial.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida por el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas en 70%. Su vida media es de 3 a 4 horas. Sufre un **metabolismo de primer paso a nivel hepático** y se elimina por completo en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Está indicada en **hipertensión arterial**, **insuficiencia cardiaca congestiva leve** o **moderada**. Se recomienda iniciar el tratamiento con prazosina a dosis de 1 mg tres veces al día y más tarde la dosis se aumenta de manera progresiva hasta llegar a 20 mg al día según sea necesario. El fármaco se presenta en cápsulas de 1, 2 y 5 mg.

Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente es la **hipotensión ortostática** con la primera dosis, efecto conocido como **"fenómeno de la primera dosis"**, que lleva al síncope y a la pérdida de la conciencia. Otras reacciones adversas incluyen sequedad de la boca, cefalea, palpitación, pesadillas, náuseas, vómito, somnolencia, debilidad, visión borrosa e impotencia sexual.

Contraindicaciones

Está contraindicada su administración en pacientes que presentan hipersensibilidad, insuficiencia coronaria y enfermedad cardiaca.

Alfa y betabloqueadores

Son fármacos que producen un **efecto antagonista selectivo sobre los receptores alfa 1-adrenorreceptores y no selectivo sobre betaadrenorreceptores**. Los medicamentos incluidos son labetalol, carvedilol y prizidiol.

Labetalol

Farmacodinamia

El labetalol es el **prototipo** del grupo. **Reduce la presión arterial por reducción de la resistencia vascular sistémica y disminuye la frecuencia cardiaca** y **el gasto cardiaco**. El efecto del labetalol sobre los alfaadrenorreceptores disminuye con el tratamiento crónico y desaparece a los pocos meses de iniciado su uso.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa. Después de su administración por vía oral se absorbe en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas en 50%. Su vida media es de 6 a 8 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado a través de la orina y las heces.

Indicación, dosis y presentación

El labetalol es útil en el tratamiento de **urgencias hipertensivas**, incluida la **hipertensión posoperatoria y la hipertensión en pacientes con feocromocitoma**. Se ha observado con éxito para tratar la hipertensión durante el embarazo. La dosis inicial habitual es de 100 mg/día, las dosis diarias máximas son de 1 200 mg. El fármaco se presenta en tabletas de 100, 200, 300 mg y ampolletas de 5 mg.

Reacciones adversas

El efecto colateral más frecuente es la **hipotensión ortostática**. Otras reacciones observadas con la administración del medicamento son prurito intenso del cuero cabelludo, falta de eyaculación y broncoespasmo. Algunos pacientes presentan aumento de **anticuerpos antinucleares** y **antimitocondriales**. El efecto más grave del labetalol es la **hepatotoxicidad**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en asma, insuficiencia cardiaca, bloqueos cardiacos y en caso de bradicardia.

Vasodilatadores directos

Esta clase de fármacos **relajan el músculo liso y disminuyen la resistencia periférica total**, por lo que disminuyen la presión arterial. El grupo de los vasodilatadores directos comprende a la hidralazina, nitroprusiato de sodio, diazóxido y minoxidil.

Hidralazina

Farmacodinamia

La hidralazina **produce vasodilatación por relajación directa de la musculatura lisa vascular**. Genera aumento del tono simpático, que provoca incremento del gasto y de la frecuencia cardiacas.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral e intravenosa. Se absorbe en el intestino y las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de una hora. Su vida media es de 2 a 4 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada en orina.

Indicación, dosis y presentación

Se usa en **hipertensión arterial en asociación con otros fármacos**, la dosis que se aconseja es de 10 mg durante 2 a 4 veces al día. Se indica en hipertensión arterial grave, la dosis que se recomienda por vía intravenosa es de 10 a 20 mg. Es el **fármaco de elección en caso de crisis hipertensiva relacionada con el embarazo**. La dosis que se administra es de 5 mg cada 20 minutos hasta reducir la presión arterial. La hidralazina se presenta en tabletas de 10, 50 y 100 mg y ampolletas de 10 y 20 mg. La dosis máxima es de 200 mg al día.

Reacciones adversas

Las reacciones más comunes son **taquicardia**, retención de sodio y agua, cefalea, anorexia, diaforesis, cansancio, enrojecimiento y erupciones. También puede ocasionar lupus eritematoso sistémico reversible.

Contraindicaciones

Su administración está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco y en caso de cardiopatía isquémica.

Nitroprusiato de sodio

El nitroprusiato sódico es un **potente vasodilatador venoso** y **arterial** que disminuye tanto la poscarga como la precarga.

Farmacodinamia

Libera de manera inmediata óxido nítrico en la circulación, mismo que activa la guanilato-ciclasa, la cual, a su vez, estimula la formación de GMP cíclico que dilata tanto las arteriolas como las vénulas.

Farmacocinética

Se administra por vía intravenosa, el comienzo de la acción del fármaco es de segundos, con una duración de acción de 1 a 2 minutos y una vida media en plasma de 3 a 4 minutos. Se metaboliza en el hígado a cianógeno. **Puede producirse envenenamiento por cianato** y **tiocianato cuando se administra de forma prolongada**. El fármaco **se inactiva en exposición a la luz**.

La acumulación de cianato y el riesgo de toxicidad se reducen al mínimo con la administración concomitante de **tiosulfato de sodio** o **hidroxicobalamina**.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en caso de **crisis hipertensiva**, principalmente en emergencias hipertensivas. Se administra por infusión intravenosa continua, la dosis inicial habitual es de 0.25 a 8 µg/kg/minuto. El fármaco se presenta en caja que contiene 1 frasco-ampolleta de 50 mg de nitroprusiato de sodio y 1 ampolla de solvente que contiene 2 ml de dextrosa a 5%.

Reacciones adversas

Al inicio de la infusión el nitroprusiato puede causar **hipotensión excesiva** y **taquicardia**, náuseas, vómitos y sudación. Su administración por más de 24 horas puede ocasionar intoxicación por sus productos metabólicos cianuro y tiocianato, provocando visión borrosa, tinnitus, confusión y convulsiones.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia renal severa, embarazo y en caso de hipersensibilidad.

Calcioantagonistas

El calcio puede penetrar a la célula por diferentes canales, se han descrito cuatro tipos de canales selectivos para el calcio: L, T, N y P. Los bloqueadores de canal de calcio actúan en los canales tipo L o canales lentos que se localizan en el **miocardio**, **nodo auriculoventricular** y **células del músculo liso vascular**. Producen vasodilatación arteriolar y una reducción en la resistencia vascular periférica.

Los fármacos comprendidos en esta categoría se clasifican en dos grupos: 1) las **no dihidropiridinas**, que son las difenilalquilaminas como el verapamil; y las benzodiazepinas como el diltiazem. Estas sustancias se caracterizan por producir un efecto inotrópico y cronotrópico negativo. 2) Las **dihidropiridinas** como nifedipino, que producen efecto inotrópico negativo, pero de menor magnitud que los fármacos del grupo anterior. Las dihidropiridinas de segunda generación como amlodipino, felodipino y nicardipino que poseen mayor selectividad vascular, producen menor efecto inotrópico negativo que el nifedipino.

Verapamilo

Farmacodinamia

Inhibe el paso de los iones de calcio extracelular a través de la membrana de las células miocárdicas, nodo sinusal, nodo AV y músculo liso vascular.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa y es absorbido en el intestino. Su vida media es de 2 a 8 horas. Se metaboliza en el hígado y es eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

El verapamilo se utiliza en pacientes con **hipertensión arterial**, **arritmias** y **angina de pecho**. La dosis que se administra es de 240 a 320 mg al día en tres tomas por vía oral. Por vía intravenosa se administran 5 a 10 mg en bolo y se vigila con electrocardiograma y si no hay respuesta se repite en 30 minutos.

La presentación del medicamento es en tabletas de 40, 80, 120 mg y ampolletas de 5 mg/2 ml.

Reacciones adversas

El **estreñimiento** es el efecto colateral más frecuente, y el bloqueo AV, el más grave. Otros efectos son debilidad, cefalea, náuseas, hipotensión, edema y reacciones alérgicas.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en pacientes con el **síndrome del nodo sinusal enfermo y bloqueo AV de segundo o de tercer grado**.

Diltiazem

Farmacodinamia

Inhibe el paso de los iones de calcio a través de la membrana del miocardio, nodo sinusal, nodo AV y músculo liso.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbido en la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 3 horas. Su vida media es de 3 a 9 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina, heces y leche materna.

Indicación, dosis y presentación

El diltiazem se emplea en la **hipertensión arterial, arritmias** y **angina de pecho**. La dosis que debe administrarse es de 60 a 120 mg al día. El fármaco se presenta en tabletas de 30, 60, 90 y 120 mg.

Reacciones adversas

Llega a ocasionar mareo, náuseas, cefalea, astenia, estreñimiento, hipotensión, erupción cutánea y edema.

Contraindicaciones

El medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad, infarto agudo del miocardio transmural o con onda Q, congestión pulmonar e hipotensión, síndrome del nodo sinusal enfermo y bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Nifedipino

Farmacodinamia

Bloquea los canales de calcio en los músculos cardiaco y liso vascular. Disminuye la resistencia periférica.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y se absorbe rápido y por completo en el tubo digestivo. Su vida media es de 3 a 4 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado vía renal.

Indicación, dosis y presentación

Se usa para el tratamiento de todas las **formas de hipertensión arterial**. La dosis que se administra es de 10 mg cada ocho horas. El nifedipino se presenta en cápsulas de 10 y 20 mg. Otras presentaciones: tabletas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con la administración del medicamento incluyen **edema** de miembros inferiores, **hipotensión**, mareo, náuseas, cefalea, congestión nasal, dolor epigástrico, taquicardia, debilidad, diarrea o estreñimiento e infarto agudo del miocardio.

Contraindicaciones

No se administra en caso de hipersensibilidad, hipotensión y choque cardiogénico o cardiopatía isquémica.

Amlodipino

El amlodipino es un bloqueador de los canales de calcio, uno de los medicamentos más utilizados hoy día para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Farmacodinamia

Actúa al **impedir el paso de los iones de calcio a través de la membrana de los músculos liso y cardiaco**. La

acción antihipertensiva del amlodipino es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es bien absorbido en el tubo digestivo; se une a las proteínas plasmáticas en 97.5%, tiene una vida media de 35 a 50 horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en el tratamiento de la **hipertensión arterial** y **angina de pecho**. La dosis que se utiliza es de 5 mg dividida en 1 a 2 veces al día. El fármaco se presenta en tabletas de 5 y 10 mg. Otras presentaciones son cápsulas.

Reacciones adversas

Por lo general es bien tolerado. Los posibles efectos secundarios son: **edema periférico**, cefalea, rubor, palpitaciones, mareos y fatiga.

Contraindicaciones

Este medicamento no se debe de utilizar en embarazo, lactancia y en caso de hipersensibilidad.

Nicardipino

Farmacodinamia

Bloquea los canales de calcio en las células del músculo cardiaco y del músculo liso.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbido en el tubo digestivo. Su vida media es de nueve horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es útil para el tratamiento de todas las formas de hipertensión arterial. La dosis que se administra es de 60 a 120 mg al día en tres tomas. El nicardipino se presenta en cápsulas de 20 y 30 mg. Otras presentaciones: comprimidos, gotas, solución inyectable y solución oral.

Reacciones adversas

La administración del medicamento puede ocasionar cefalea, vértigo, taquicardia y **edema de miembros inferiores**.

Contraindicaciones

No se debe administrar en los pacientes hipersensibles al compuesto.

Fármacos adrenérgicos de acción central

Es un grupo de antihipertensivos potentes, que **actúan mediante la estimulación de alfa 2-adrenorreceptores presinápticos en el sistema nervioso central (SNC), esto produce reducción de la actividad simpática periférica y disminuye la resistencia vascular sistémica**. Por este mismo mecanismo inducen reducción leve de la frecuencia y el gasto cardiaco. Este grupo comprende a metildopa y clonidina.

Metildopa

La metildopa es el derivado **alfa-metilado de la dopa**, el precursor natural de la dopamina. Es un **profármaco** que se convierte en el SNC en **metilnoradrenalina**.

Farmacodinamia

Es un **agonista alfa 2 indirecto**. Su mecanismo de acción involucra la formación de metil-NA, que actúa como un potente agonista en los receptores alfa 2-adrenérgicos del sistema nervioso central.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 3 horas. Su vida media es de 3 a 4 horas. Es metabolizada en el hígado y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La metildopa se prescribe a pacientes con **hipertensión arterial leve a grave**. En la mayoría de ellos se debe iniciar el tratamiento con 250 mg dos veces al día, y se puede aumentar la dosis de manera progresiva hasta llegar a un máximo de 3 g/día, repartidos en dos tomas por día, el tiempo de acción oral es de 12 a 24 horas. La metildopa se presenta en tabletas de 125, 250 y 500 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos del medicamento pueden atribuirse a nivel del SNC. El más frecuente es la **sedación** al principio del tratamiento. En tratamiento a largo plazo los pacientes presentan laxitud mental y alteración de la concentración mental. También se ha observado anemia hemolítica de origen autoinmunitario.

Otros efectos relacionados con el uso del medicamento son náuseas, vómito, diarrea, cefalea, resequedad de boca, impotencia sexual, depresión, ansiedad y alteración en el funcionamiento hepático.

Contraindicaciones

No se administra en los pacientes con hipersensibilidad, hepatitis y cirrosis hepática.

Clonidina

Farmacodinamia

La clonidina actúa como un **agonista alfa 2 central parcial** en el hipotálamo y en el bulbo raquídeo, reduciendo el flujo simpático central. Además, **actúa en forma periférica en las terminaciones nerviosas presinápticas reduciendo la liberación de noradrenalina**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, es absorbida en forma rápida y casi total por esa vía. La concentración plasmática se alcanza después de 1 a 3 horas. El efecto antihipertensivo ocurre en 30 minutos; su vida media es de casi nueve horas. Se metaboliza en el hígado en 50% a metabolitos inactivos, el resto es excretado, sin modificar, por los riñones.

Indicación, dosis y presentación

La clonidina se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial, en general en combinación con un diurético. La dosis que se aconseja de manera inicial en los pacientes con hipertensión arterial en estadio I es de 0.1 mg, administrado una vez al día al acostarse con aumento de la dosis de 0.1 mg/día con intervalos semanales. El tiempo de acción de la clonidina oral es de 8 a 12 horas. En los pacientes que requieren dosis más altas pueden usarse 2 o 3 dosis al día, administrándose la mayor parte al acostarse. La clonidina se presenta en tabletas de 0.1, 0.2 y 0.3 mg.

Reacciones adversas

Se produce sequedad de la boca y sedación en 50% de los pacientes tratados con clonidina, pero disminuyen un poco con el tiempo.

Hay una variedad de otras reacciones adversas que ocurre con poca frecuencia: hipertensión de rebote al suspender el medicamento, constipación, mareos, náuseas o malestar gástrico, fatiga, aumento de peso, ginecomastia, prurito e impotencia sexual.

Contraindicaciones

Está contraindicado su uso en pacientes que se sabe que son hipersensibles.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que se produce por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en un sustrato, la angiotensina I. Los inhibidores de la ECA bloquean esta enzima con lo que la producción de angiotensina II se reduce, y así disminuye su efecto vasopresor. También inhiben la degradación de la bradicinina.

Clasificación

Los inhibidores de la ECA se clasifican de acuerdo con su grupo químico en:

I. Grupo sulfhidrilo:
   Captopril
II. Grupo carboxilo:
   a) Enalapril
   b) Lisinopril
   c) Quinapril
   d) Ramipril
III. Grupo fosforil:
   Fosinopril

Captopril

El captopril es el prototipo de los inhibidores de la ECA.

Farmacodinamia

Inhibe la enzima encargada de la conversión de angiotensina I en angiotensina II.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbido en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de tres horas. Es metabolizado en hígado y eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

El captopril se emplea en pacientes con **hipertensión arterial** e **insuficiencia cardiaca**. La dosis que se administra es de 25 a 50 mg en 2 a 3 veces al día. El fármaco se presenta en tabletas de 25 y 50 mg.

Reacciones adversas

La administración del medicamento puede ocasionar **tos seca**, **hiperkalemia**, hipotensión, angioedema, erupción cutánea, prurito, diarrea y deterioro de la función renal

en la enfermedad vascular renal no diabética y **daño renal grave en el feto**.

Contraindicaciones

El captopril, al igual que todos los inhibidores de la ECA, está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo porque causan lesión y muerte fetal.

Enalapril

Farmacodinamia

Evita la conversión de angiotensina I en angiotensina II. Reduce la resistencia periférica y baja la presión arterial.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 3 a 6 horas. Su vida media es de 11 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se indica en aquellos con **hipertensión arterial moderada a grave**. Se utiliza una dosis de prueba de 5 mg al día. Si el paciente no presenta reacción adversa se administra una dosis de 10 a 40 mg al día. El enalapril se presenta en tabletas de 2.5, 5, 10 y 20 mg.

Reacciones adversas

La administración del enalapril puede causar náuseas, diarrea, cefalea, vértigo, fatiga, dificultad para dormir y erupción cutánea. En ocasiones el paciente sufre de una **tos seca** persistente y requiere el cambio por otro antihipertensivo.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes que se sabe que son hipersensibles al fármaco y durante el segundo y el tercer trimestres del **embarazo** debido al riesgo de hipotensión fetal.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)

Este grupo de medicamentos poseen efecto, utilidad y tolerancia similares a los del grupo anterior, pero a diferencia de éstos, su acción involucra la **inhibición competitiva del receptor AT1 de la angiotensina II**, localizada en el corazón, vasos sanguíneos, riñón y la corteza suprarrenal. Los medicamentos incluidos en el grupo son losartán, valsartán, candesartán, irbesartán y telmisartán.

Losartán

Farmacodinamia

El losartán es el primer antagonista de los receptores de la angiotensina II introducido en la clínica. **Desplaza a la angiotensina II de su receptor específico AT1**, antagonizando sus efectos, lo que determina una caída de la resistencia vascular periférica.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe en el tubo digestivo, su vida media es de dos horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Losartán se utiliza en pacientes con **hipertensión arterial** e **insuficiencia cardiaca**. La dosis usual es de 50 mg durante 1 a 2 veces al día. El fármaco se presenta en tabletas de 50 mg.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales observados con el uso de este medicamento son **hipotensión**, **hiperkalemia**, **tos seca** y **daño renal en el feto**.

Contraindicaciones

Está contraindicado su uso de manera absoluta en el embarazo.

Inhibidores de la renina

Es un grupo nuevo de fármacos introducidos de manera reciente en el tratamiento de la hipertensión arterial. Éstos se unen en un sitio específico de la molécula de renina y bloquean la degradación de angiotensinógeno en angiotensina I, y así bloquean la cascada de renina-angiotensina-aldosterona. El prototipo de este grupo es el **aliskireno**.

Aliskireno

Farmacodinamia

Bloquea la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I y ocasiona disminución de la resistencia vascular periférica.

Farmacocinética

El aliskireno se administra por **vía oral**, se absorbe en el tubo digestivo y la presencia de alimentos con un alto contenido en grasas afecta su absorción. Se une a las proteínas plasmáticas en 50%, su vida media es de 40 horas y se metaboliza en el hígado. La mayor parte del medicamento (80%) se desecha a través de las heces y el resto se elimina a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

El aliskireno está indicado en el tratamiento de la **hipertensión arterial primaria**, la dosis que se recomienda es de 150 mg diarios, la dosis máxima es de 300 mg. El medicamento se presenta en tabletas de 150 y 300 mg.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales informados con el uso del medicamento incluyen: **diarrea**, **hipotensión**, cefalea, tos seca, hiperkalemia, anemia y erupción cutánea. Se han informado casos de angioedema relacionados con el uso del fármaco.

Contraindicación

Está contraindicado durante el **segundo y tercer trimestres del embarazo** por el riesgo de hipotensión fetal.

Autoevaluación

1. Un paciente masculino de 25 años de edad acude al servicio de urgencias en varias ocasiones por presentar crisis hipertensiva. La tomografía axial computadorizada (TAC) de abdomen demuestra una masa de 5 cm de diámetro sobre la glándula suprarrenal derecha compatible con feocromocitoma. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más útil para el manejo del paciente?
   a) Enalapril.
   b) Hidralazina.
   c) Verapamilo.
   d) Labetalol.

2. Se realiza un examen médico a 32 trabajadores de una fábrica textil, en uno de los trabajadores la toma de la presión arterial en dos ocasiones fue de 130/85 y 137/90 mm Hg, respectivamente, y su peso es de 92 kg. El paciente se encuentra asintomático. ¿Cuál de los siguientes sería el más adecuado para el manejo del paciente?
   a) Iniciar captopril dos veces al día.
   b) Propranolol 1 tableta al día.
   c) Dieta baja en sal y programa de reducción de peso.
   d) Losartán una tableta dos veces al día.

3. Un hombre de 55 años de edad se presenta en el consultorio médico debido a que se siente mal. Hace poco ha iniciado tratamiento con un antihipertensivo del que no recuerda el nombre. Tiene un electrocardiograma que demuestra bradicardia sinusal. ¿Cuál de los siguientes medicamentos es más probable como responsable de esta alteración?
   a) Captopril.
   b) Amlodipino.
   c) Metoprolol.
   d) Metildopa.

4. Un empresario de 54 años de edad, con hipertensión arterial de 15 años de evolución. Viaja de Montreal a Toronto; 2 horas después de haber iniciado el viaje presentó de forma súbita hemiplejía izquierda, disartria y desviación de la comisura labial. Fue trasladado a un hospital de tercer nivel y se le encontró presión arterial de 210/140 mm Hg y se establece diagnóstico de emergencia hipertensiva. ¿Cuál de los siguientes sería el más adecuado para el manejo del paciente?
   a) Metoprolol.
   b) Nitroprusiato de sodio.
   c) Amlodipino.
   d) Losartán.

5. Una mujer de 42 años de edad que estaba siendo tratada de hipertensión con cierto fármaco, se quejó de artralgia y mialgia junto con exantemas y fiebre. El síndrome similar al lupus desapareció al suspender este fármaco. ¿De qué medicamento se trata?
   a) Prazosina.
   b) Propranolol.
   c) Hidralazina.
   d) Nifedipino.

6. Una mujer de 35 años de edad acude a la consulta médica para revisión periódica. En la exploración física, la tensión arterial se encuentra ligeramente elevada en dos ocasiones, 145/90 y 146/92 mm Hg. Se decide entonces iniciar tratamiento farmacológico. ¿Cuál de los siguientes es el medicamento más adecuado?
   a) Metoprolol.
   b) Hidroclorotiazida.
   c) Captopril.
   d) Hidralazina.

7. Un varón de 45 años de edad acude a consulta para revisión habitual. Refiere estar asintomático. A la exploración física, la tensión arterial está elevada 160/90 mm Hg. Se decide iniciar tratamiento antihipertensivo. ¿Cuál de los siguientes medicamentos es el menos indicado en este caso?.
   a) Nitroprusiato de sodio.
   b) Amlodipino.
   c) Captopril.
   d) Metoprolol.

8. Un hombre de 60 años de edad acude a la consulta médica por presentar tos seca de cinco días de evolución. El paciente toma varios medicamentos para la hipertensión arterial sin control adecuado, recientemente su médico le agrega un nuevo medicamento. Lo más probable es que la causa de la tos es por el efecto adverso de un fármaco. ¿Qué medicamento puede ser?
   a) Amlodipino.
   b) Hidralazina.
   c) Enalapril.
   d) Metoprolol.

9. Una mujer de 38 años de edad con embarazo de 36 semanas de gestación, acude al servicio de ginecología por presentar cefalea, náuseas y vómito de dos días de evolución. En la exploración física la presión arterial se encuentra elevada 170/100 mm Hg, por lo que se establece el diagnóstico de preeclampsia. ¿Cuál de los siguientes constituye el fármaco de elección para el tratamiento de la paciente?
   a) Prazosina.
   b) Losartán.
   c) Hidralazina.
   d) Nitroprusiato de sodio.

10. Una mujer de 50 años de edad acude al servicio de medicina interna por presentar edema importante en miembros pélvicos. La paciente se encuentra en control por hipertensión arterial desde hace cuatro años, hace tres días su médico familiar le agrega un nuevo medicamento para el control óptimo de la presión arterial. El médico internista piensa que la causa más probable del edema de miembros pélvicos es por el nuevo medicamento. ¿Qué medicamento puede ser?
   a) Losartán.
   b) Metoprolol.
   c) Amlodipino.
   d) Captopril.

Capítulo 12 Fármacos diuréticos

Los diuréticos se encuentran entre los medicamentos más empleados en la clínica cotidiana. Desde sus orígenes fueron definidos como aquellos **medicamentos capaces de aumentar el volumen urinario, o como aquellas sustancias capaces de incrementar la excreción de sodio y de agua**. Cada diurético actúa sobre un solo segmento anatómico de la nefrona. Por lo que el uso de los diuréticos en la clínica debe estar basado en un conocimiento profundo acerca de la anatomía y de la fisiología renal.

Los riñones son un órgano par, situados por detrás del peritoneo y apoyados sobre la pared abdominal posterior. **El riñón mide casi 12 cm de longitud, 6 cm de ancho y 3 cm de grosor; su peso es alrededor de 140 a 160 g**. Cada riñón tiene dos polos, superior e inferior; dos caras, anterior e inferior, y dos bordes, uno externo convexo y otro interno cóncavo. En el borde interno están los vasos renales y la pelvis renal.

Cada riñón está tapizado por una cápsula delgada conjuntiva denominada cápsula de Geroth. El riñón consta de dos porciones: una porción externa llamada corteza y una porción interna llamada médula. La corteza contiene las columnas de Bertin. La médula contiene estructuras cónicas, con base hacia la corteza denominada pirámides de Malpighi, las cuales son casi de 8 a 10 en cada riñón.

La unidad anatómica y funcional del riñón es la nefrona. Cada riñón contiene alrededor de 1 a 2 millones de nefronas. La nefrona consta de un corpúsculo renal (glomérulo), un túbulo proximal, un asa de Henle, un túbulo distal y un túbulo colector (figura 12-1).

Función renal

La función fundamental del riñón es estabilizar el volumen y las características físico-químicas de los líquidos extracelular e intracelular mediante la formación de la orina. Para llevar a cabo este proceso el riñón conserva el agua y los electrólitos y elimina los productos metabólicos de desecho. La formación de la orina implica tres procesos básicos: 1) **Ultrafiltración plasmática en los glomérulos**. 2) **Reabsorción de agua y solutos ultrafiltrados**. 3) **Secreción de determinados solutos al líquido tubular**.

Cada día los glomérulos filtran **180 L** de líquidos sin proteínas, sólo son excretados en la orina **1** a **2%** del agua.

Al hablar de los diuréticos la función que nos interesa estudiar a continuación es la de reabsorción de agua y solutos filtrados de los glomérulos. Porque la mayor parte de los fármacos alteran el equilibrio hídrico modificando la reabsorción y, por ende, la secreción de electrólitos.

Túbulo proximal

En efecto, la reabsorción se inicia en el túbulo proximal, en esta porción se reabsorbe el **60% del agua, 55% de**

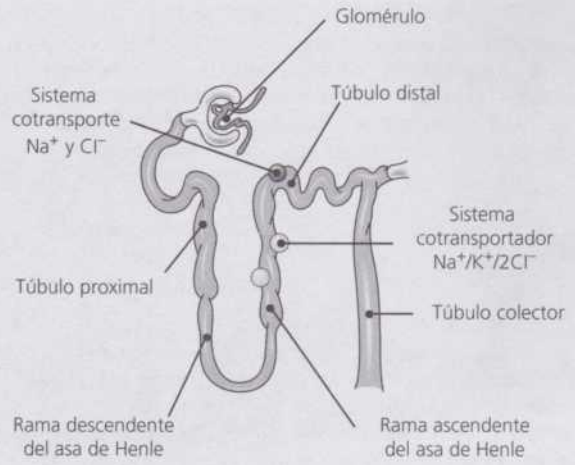

Figura 12-1. Estructura de la nefrona y sistema de transporte tubular.

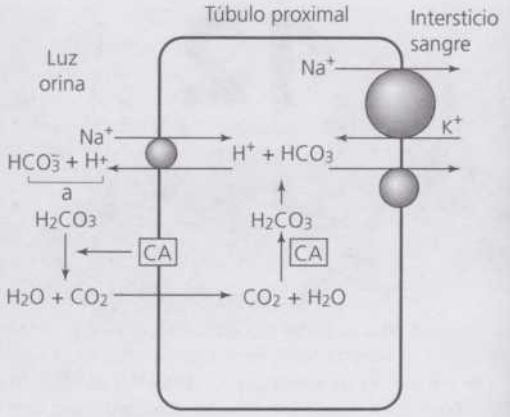

Figura 12-2. Reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal.

los iones de cloruro de sodio, 65% del potasio, 85% del ion de bicarbonato; también se reabsorben calcio, bicarbonato y magnesio. Además se reabsorbe el **100% de la glucosa y los aminoácidos filtrados**. De las sustancias que se reabsorben en el túbulo proximal, las que tienen mayor relevancia en la acción de los diuréticos son el bicarbonato y el cloruro de sodio.

La reabsorción de bicarbonato de sodio por el túbulo proximal se inicia por acción de un **intercambiador de Na^+/H^+** situado en la membrana apical de las células tubulares proximales.

Dicho sistema de transporte permite que el sodio penetre a la célula desde la luz tubular en un intercambio 1 a 1 por un protón del interior de la célula. Los protones secretados al interior de la luz se combinan con bicarbonato para formar ácido carbónico (H_2CO_3). Este ácido no es transportado de manera directa por las células tubulares proximales, es deshidratado a CO_2 y H_2O que cruzan las membranas fácilmente. Esa reacción es catalizada por la acción de anhidrasa carbónica.

El dióxido de carbono producido por la deshidratación del ácido carbónico y el agua entran en la célula tubular proximal por difusión simple y vuelven a unirse por la acción de la anhidrasa carbónica para formar el ácido carbónico. En el espacio intracelular el ácido carbónico se disocia en H^+ y HCO_3. Después de la disociación, el H^+ está disponible para transporte por el intercambio de Na^+/H^+, y el bicarbonato es transportado a través de la membrana basolateral y la sangre por un transportador específico (figura 12-2).

Asa de Henle

En el asa de Henle se reabsorbe potasio, calcio, bicarbonato y magnesio, NaCl (35% del sodio filtrado). Esta reabsorción se produce de forma exclusiva en el brazo grueso ascendente. En el brazo descendente se reabsorbe 17% del agua filtrada. El brazo ascendente es impermeable al agua. El sistema de transporte de NaCl en la membrana luminal de la rama ascendente gruesa es un **cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$**. Este cotransportador es bloqueado de manera selectiva por los diuréticos de asa (figura 12-3).

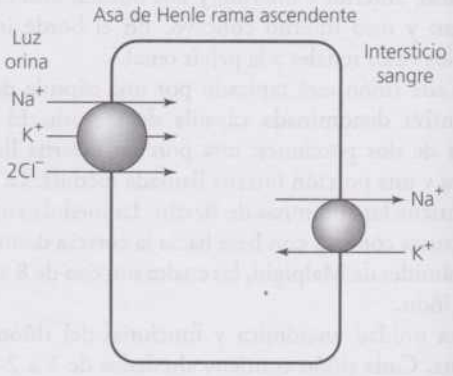

Figura 12-3. Reabsorción de iones en la porción gruesa del asa de Henle.

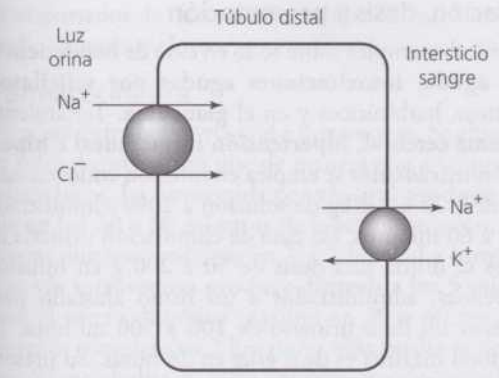

Figura 12-4. Reabsorción de iones en el túbulo distal.

Túbulo contorneado distal

En este túbulo se reabsorbe 10% de sodio y el cloro filtrado. El mecanismo de transporte de NaCl es el **cotransporte de Na^+ y Cl^-** (figura 12-4).

Túbulo colector

El túbulo colector representa sólo de 2 a 5% de la reabsorción de NaCl. El túbulo colector es el sitio principal de secreción de potasio. Las células principales son los sitios más importantes para el transporte de Na^+ y K^+, la membrana de estas células poseen canales separados para estos iones. La reabsorción de sodio y la secreción de potasio son reguladas por aldosterona (figura 12-5).

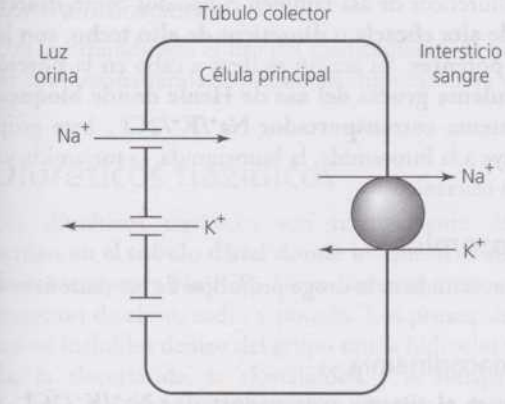

Figura 12-5. Transporte de iones en el túbulo colector.

Clasificación de los diuréticos

Los diuréticos se clasifican en cinco grupos, que dependen del sitio de la nefrona donde se lleva a cabo su acción; éstos son: **diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos osmóticos, diuréticos de asa, diuréticos tiazídicos** y **diuréticos ahorradores de potasio**.

Cabe señalar que el sitio de la nefrona donde funciona cada uno de los diuréticos es lo que determina su potencia, es decir, su capacidad de excretar sodio y agua. El segmento proximal es el que reabsorbe mayor cantidad de sodio, le sigue el asa de Henle; por tanto, sería razonable suponer que un diurético proximal, tal como un inhibidor de la anhidrasa carbónica como es la acetazolamida, debería inducir una pérdida muy sustancial de sodio; sin embargo, esto no ocurre debido a que el sodio que escapa a la reabsorción en el túbulo proximal, lo reclama la rama ascendente del asa de Henle y el resto del túbulo distal.

Diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica

Estos diuréticos son derivados de la sulfonamida. Son medicamentos que **bloquean la anhidrasa carbónica en el borde de cepillo de las células de los túbulos proximales** y **en otros tejidos como ojo y cerebro**. Incluyen a la acetazolamida, dorzolamida, diclofenamida y la metazolamida.

Acetazolamida

La acetazolamida es considerada como el prototipo de los diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Farmacodinamia

Su acción consiste en **inhibir la anhidrasa carbónica e impedir la reabsorción de bicarbonato y sodio en el túbulo proximal**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y se absorbe bien en el tubo digestivo. Su efecto diurético aparece en 30 minutos y con un tiempo de acción de 8 a 12 horas. Tiene una vida media de 6 a 9 horas. Es eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La acetazolamida se utiliza en el **tratamiento de pacientes con glaucoma**, ya que disminuye la formación de

humor acuoso; también se utiliza en caso de **alcalosis metabólica** y en **enfermedad aguda de las montañas o mal de altura**, debido a que disminuye la formación del líquido cefalorraquídeo. La dosis que se utiliza es de 250 mg durante 1 a 4 veces al día. Se presenta en tabletas de 125 y 250 mg.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son **acidosis metabólica**, malestar gastrointestinal, cálculos renales por aumento en la concentración de calcio y de fosfato. En altas dosis produce somnolencia, parestesias y encefalopatía hepática. Se han informado efectos teratogénicos con el uso del medicamento.

Contraindicaciones

No se utiliza en pacientes con cirrosis hepática, ya que disminuye la excreción de amonio y puede precipitar **encefalopatía hepática**. También está contraindicado su uso durante el **embarazo**.

Diuréticos osmóticos

Los diuréticos osmóticos **bloquean la reabsorción de agua en el túbulo proximal** y **en la porción descendente del asa de Henle**. Son medicamentos que se filtran en su totalidad por el glomérulo, no se reabsorben y se excretan a través de los túbulos colectores. El manitol es el principal diurético osmótico utilizado en la clínica.

Manitol

El manitol es el mejor representante de los diuréticos osmóticos, es un polisacárido y su origen es semisintético a partir de la glucosa.

Farmacodinamia

El manitol es una sustancia que no se reabsorbe, **inhibe la reabsorción de agua en el túbulo proximal** y **en la rama descendente del asa de Henle**.

Farmacocinética

El manitol se administra por vía endovenosa, si se administra por vía oral causa **diarrea osmótica**. La diuresis aparece en 1 a 3 horas. Su vida media es de 15 a 100 minutos. El manitol permanece confinado en el espacio extracelular y no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se metaboliza muy poco y es excretado casi en su totalidad en la orina por filtración glomerular.

Indicación, dosis y presentación

El manitol se emplea sobre todo en caso de **insuficiencia renal aguda**, **intoxicaciones agudas por salicilatos**, bromuros, barbitúricos y en el **glaucoma**. Tratamiento de **edema cerebral**, **hipertensión intracraneal** e **hipertensión intraocular** se emplea en infusión endovenosa a dosis de 0.25 a 2 g/kg de solución a 20% administrado en 30 a 60 minutos. En caso de eliminación urinaria de tóxicos se utiliza una dosis de 50 a 200 g en infusión endovenosa, administrados a un ritmo ajustado para mantener un flujo urinario de 100 a 500 ml/hora. La dosis total máxima es de 6 g/kg en 24 horas. Su presentación es solución inyectable a 10 y 20% en frascos de 250 ml (50 g) y 500 ml (100 g). Otras presentaciones: polvo.

Reacciones adversas

La administración del medicamento puede ocasionar **expansión del volumen extracelular**, esto es debido a que el manitol se distribuye con rapidez en el compartimiento extracelular y extrae agua del compartimiento intracelular. Otros efectos mencionados son cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos, somnolencia, deshidratación, hiponatremia, acidosis metabólica, fiebre, escalofríos, tromboflebitis y urticaria.

Contraindicaciones

Está contraindicado en la **insuficiencia cardiaca**, **edema agudo de pulmón**, **hemorragia intracraneal activa**, anuria e hipovolemia.

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa también conocidos como **diuréticos de alta eficacia** o **diuréticos de alto techo**, **son los más potentes**. Su acción se lleva a cabo en la **porción ascendente gruesa del asa de Henle donde bloquean el sistema cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$**. Este grupo incluye a la furosemida, la bumetanida, la torsemida y el ácido etacrínico.

Furosemida

La furosemida es la droga prototipo de los diuréticos de asa.

Farmacodinamia

Bloquea el sistema cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ en la rama ascendente del asa de Henle. Al bloquear este

transportador la furosemida inhibe la reabsorción de sodio, potasio y cloro.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral e intravenosa. Se absorbe en el tubo digestivo y se une de manera alta a las proteínas plasmáticas. La furosemida por **vía oral produce diuresis en los 30 a 60 minutos** de la administración, con el efecto diurético máximo en 1 a 2 horas. La furosemida por **vía intravenosa produce diuresis a los 5 minutos**, con el efecto diurético máximo en 20 a 60 minutos y diuresis completa en 2 horas. Su vida media es de 3 horas. Se metaboliza en 40% por conjugación a nivel hepático, y el resto se elimina en la orina.

Indicación, dosis y presentación

La furosemida se utiliza en pacientes con **edema agudo de pulmón, insuficiencia cardiaca, síndromes edematosos, ascitis por cirrosis hepática, insuficiencia renal aguda**. También se utiliza en caso de **hipercalcemia** e **hiperkalemia**. En pacientes con sobredosis de fármacos, se usa para inducir diuresis forzada con el objeto de facilitar la eliminación renal del fármaco. La dosis que se utiliza es de 20 a 80 mg al día. La dosis máxima al día es de 325 mg. El fármaco se presenta en tabletas de 20, 40 y 80 mg y ampolletas de 20 y 40 mg.

Reacciones adversas

La administración de furosemida puede ocasionar hipokalemia, hiponatremia, hipocalcemia, alcalosis metabólica, hipovolemia, hipotensión, **ototoxicidad**. Se debe de utilizar con precaución con otros fármacos ototóxicos como los **aminoglucósidos**.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en pacientes con hiponatremia, hipokalemia, hipocalcemia y anuria.

Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos tiazídicos son relativamente débiles, **actúan en el túbulo distal donde bloquean el sistema de cotransporte Na^+/Cl^-**. Estos fármacos aumentan la excreción de cloro, sodio y potasio. Los principales fármacos incluidos dentro del grupo son la hidroclorotiazida, la clorotiazida, la clortalidona y la indapamida. Cuando se administran junto con diuréticos de asa, se produce un efecto sinérgico.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es el representante de los diuréticos tiazídicos.

Farmacodinamia

Se caracteriza por tener una eficacia diurética moderada. **Actúa en el túbulo contorneado distal, bloquea el sistema de cotransporte Na^+/Cl^-**, lo que produce la pérdida de agua, sodio, cloro y potasio. También reduce la excreción renal de calcio.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe en el tubo digestivo, después de su administración oral el efecto diurético de la hidroclorotiazida se manifiesta en 2 horas, la actividad diurética se mantiene durante 6 a 12 horas. Su vida media es de 5 a 15 horas. No se metaboliza y es eliminada con rapidez a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La hidroclorotiazida se utiliza en el tratamiento de **hipertensión arterial**, **insuficiencia cardiaca**, **diabetes insípida** y **nefrolitiasis** causada por hipercalciuria idiopática ya que reduce la formación de nuevos cálculos cálcicos. La dosis inicial normal es de 25 a 100 mg al día. El fármaco se presenta en tabletas de 25, 50 y 100 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones informadas por el uso del medicamento incluyen hipokalemia, hiponatremia, hiperglucemia, hiperuricemia, gota e insuficiencia renal aguda.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de alteración renal o hepática grave; hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia y en caso de hipersensibilidad.

Clortalidona

La clortalidona es un diurético tiazídico.

Farmacodinamia

Bloquea la reabsorción de sodio y cloro por el túbulo distal, lo que produce pérdida de agua, sodio y cloro.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 44 horas. No se metaboliza y es eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La clortalidona se indica en pacientes con **hipertensión arterial**, **insuficiencia cardiaca crónica** y **diabetes insípida nefrógena**. La dosis que se administra es de 25 a 50 mg por día. También se utiliza en pacientes con edema secundario a diferentes causas. La dosis recomendada es de 25 a 100 mg al día. El medicamento se presenta en tabletas de 25, 50 y 100 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones que se pueden presentar después de la administración del medicamento son **hiponatremia**, **hiperglucemia**, **dislipidemia**, náuseas, vómito, cansancio o debilidad y anorexia.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad, disfunción hepática o renal y pacientes con antecedentes de gota.

Diuréticos ahorradores de potasio

Los diuréticos ahorradores de potasio son diuréticos **débiles**, **reducen la excreción de potasio** y **aumentan la excreción de sodio**. Mediante la inhibición de los efectos de la aldosterona en el túbulo colector cortical y en la porción terminal del túbulo distal.

Esta inhibición se lleva a cabo por **antagonismo farmacológico** directo de receptores de mineralocorticoides tal como la espironolactona, o por inhibición del transporte de sodio a través de los canales iónicos en la membrana luminal (triamtereno y amilorida).

Espironolactona

La espironolactona es el prototipo de los diuréticos ahorradores de potasio, es un antagonista competitivo específico de la aldosterona.

Farmacodinamia

Es un esteroide sintético que actúa reduciendo el número de canales de Na^+ en las células principales del túbulo colector cortical, por la **inhibición competitiva que ejerce sobre la aldosterona**.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral, se absorbe en el tubo digestivo y se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 1 a 6 horas. La espironolactona tiene un inicio de **acción lenta y requiere de 2 a 3 días para alcanzar el efecto diurético máximo**. Es metabolizada con rapidez en el hígado y eliminada a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La espironolactona se utiliza para la **prevención de la pérdida de potasio** causada por otros diuréticos. También está indicada en el tratamiento de **insuficiencia cardiaca**, **cirrosis hepática** (con o sin ascitis), **hiperaldosteronismo primario y secundario**. La dosis usual es 50 a 100 mg al día. El fármaco se presenta en tabletas de 25, 50 y 100 mg.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales del medicamento incluyen hiperkalemia, **acidosis metabólica**. En los hombres tiene efectos antiandrógenos por lo que causa **ginecomastia**, **impotencia sexual** e **hipertrofia prostática**.

Contraindicaciones

Está contraindicada su uso en caso de hiperkalemia, insuficiencia renal y en caso de hipersensibilidad al compuesto.

Autoevaluación

1. Un paciente masculino de 15 años de edad acude a la consulta por presentar dolor agudo en flancos, así como disuria y polaquiuria. Tras la realización de estudios complementarios se establece el diagnóstico de hipercalciuria idiopática. ¿Cuál es el fármaco más adecuado para el caso?
   a) Hidroclorotiazida.
   b) Acetazolamida.
   c) Furosemida.
   d) Espironolactona.
   e) Manitol.

2. Una mujer de 45 años de edad se encuentra en tratamiento por ascitis secundaria a una cirrosis. Su médico internista decide administrarle espironolactona. ¿Qué efecto adverso regular debe controlarse en ella?
   a) Hiponatremia.
   b) Hipocalcemia.
   c) Hiperkalemia.
   d) Hipernatremia.

3. ¿Cómo actúa el medicamento mencionado en el inciso anterior?
   a) Es un agonista de los receptores mineralocorticoides
   b) Aumenta la síntesis de canales de sodio en las células principales.
   c) Potencia la reabsorción de sodio.
   d) Interfiere con la acción del receptor mineralocorticoide.

4. Un hombre de 54 años de edad sufre pérdida de visión progresiva. Su oftalmólogo le diagnostica glaucoma. El oftalmólogo decide iniciar tratamiento con acetazolamida. ¿Cuál es el mecanismo de acción del fármaco?
   a) Potenciación de la anhidrasa carbónica en todo el organismo.
   b) Reducción de la reabsorción de bicarbonato.
   c) Aumento de la excreción de hidrógeno.
   d) Aumento de la velocidad de formación de humor acuoso.
   e) Aumento de la absorción de sodio en el túbulo proximal.

5. ¿Qué efecto adverso habitual debe controlarse en el paciente mencionado en el inciso anterior?
   a) Alcalosis metabólica.
   b) Acidosis metabólica.
   c) Hipokalemia.
   d) Hipernatremia.

6. Un hombre de 58 años de edad presenta insuficiencia cardiaca congestiva. Su médico le prescribe furosemida. En examen de control el paciente presenta hipokalemia. ¿Qué medicamento ayudaría a resolver la hipokalemia?
   a) Hidroclorotiazida.
   b) Bumetanida.
   c) Espironolactona.
   d) Manitol.

7. Un paciente masculino de 65 años de edad con insuficiencia renal crónica de larga evolución, acude al servicio de otorrinolaringología por presentar disminución en la audición en forma bilateral, así como acúfenos y zumbidos. El otorrinolaringólogo sospecha que esta alteración se debe a una reacción adversa de un medicamento. ¿Qué medicamento puede ser?
   a) Manitol.
   b) Hidroclorotiazida.
   c) Furosemida.
   d) Espironolactona.

8. ¿Cuál de los siguientes corresponde al mecanismo de acción del medicamento citado en el numeral anterior?
   a) Bloquea el sistema de cotransporte Na^+/Cl^- en el túbulo distal.
   b) Inhibe la formación de H_2CO_3.
   c) Bloquea el sistema cotransportador ($Na^+/K^+/2Cl^-$) en el asa de Henle.
   d) Antagoniza la acción de la aldosterona.

9. Un varón de 20 años de edad sufrió un accidente automovilístico, es conducido al servicio de urgencias, se encuentra inconsciente. En los estudios de imagen, la tomografía de cráneo demuestra edema cerebral importante. ¿Cuál de los siguientes fármacos debe incluir en el manejo del paciente?
   a) Espironolactona.
   b) Manitol.
   c) Acetazolamida.
   d) Hidroclorotiazida.

10. ¿Cuál de los siguientes medicamentos pertenece al grupo de los diuréticos de alto techo?
    a) Manitol.
    b) Bumetanida.
    c) Clorotiazida.
    d) Acetazolamida.

Capítulo 13 Medicamentos utilizados en la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad con formas agudas y crónicas que puede evolucionar de manera lenta desde una disfunción asintomática hasta un estado de marcada discapacidad. Es uno de los **problemas más serios de salud pública** cuya prevalencia va en aumento. Se calcula que más de 15 millones de personas la padecen y tiene una incidencia anual hasta de 10 por cada 1 000 habitantes.

En Estados Unidos, 1% de la población lo padece y se estima que hay 550 000 nuevos casos por año. En el estudio de 4 537 residentes de la comunidad del *Olmsted Country* de Minnesota por el *Rochester Epidemiologic Project* se llegó a la conclusión que la insuficiencia cardiaca es una **enfermedad del "muy anciano"** (*very elderly*), lo cual significa que se presenta con mayor frecuencia en **pacientes mayores de 65 años**. La mortalidad es de **70% en ocho años**.

La insuficiencia cardiaca se define como la **incapacidad del corazón para expulsar una cantidad suficiente de sangre que permita mantener una presión arterial adecuada para perfundir oxígeno a los tejidos del organismo**. La insuficiencia cardiaca se debe a un defecto de la contracción miocárdica con repercusión sobre el gasto cardiaco. La insuficiencia cardiaca es un síndrome con varias causas que puede afectar tanto al ventrículo derecho, izquierdo o a ambos.

Gasto cardiaco

El gasto cardiaco, definido como la **cantidad de sangre que expulsa el corazón por minuto**, es el primero en ser afectado en la insuficiencia cardiaca. Depende de cuatro factores importantes: **frecuencia cardiaca**, **contractilidad**, **precarga** y **poscarga**.

Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca es el **primer mecanismo compensador** que entra en acción para mantener el gasto cardiaco. En la insuficiencia cardiaca, al reducirse el gasto cardiaco se activa el sistema nervioso autónomo y se liberan catecolaminas, cuyo efecto cronotrópico e inotrópico positivo es el aumento de la frecuencia cardiaca y, como consecuencia, hay un incremento del gasto cardiaco previamente disminuido.

Contractilidad

La unidad contráctil recibe el nombre de sarcómero. El sitio de la unión de dos sarcómeros es llamado disco Z. El sarcómero está conformado por filamentos delgados y gruesos. Los filamentos delgados están formados por actina, tropomiosina y troponina, que es una proteína reguladora, contiene sitios de unión de calcio implicados en el control de la contracción y relajación. Los filamentos gruesos están formados por miosina que es una molécula grande formada por cabeza, cuello y cola. Cada cabeza contiene un sitio de unión para la actina. La **contracción se produce cuando se unen filamentos delgados con miosina** (figura 13-1).

El calcio es el elemento determinante para la contracción. La troponina tiene cuatro sitios de unión con alta afinidad para el calcio, que son ocupados con rapi-

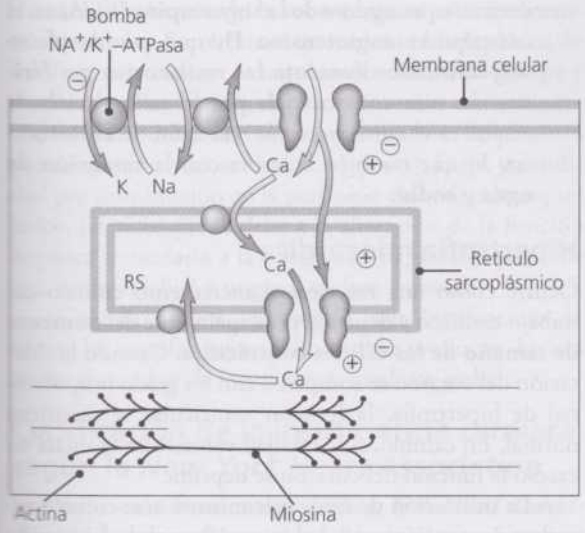

Figura 13-1. Estructura de un sarcómero de músculo cardiaco.

dez cuando éste es liberado del retículo sarcoplásmico. El resultado es que todos los filamentos delgados son activados con rapidez y permiten la unión entre la cabeza de miosina y la actina.

A fin de que se contraiga el músculo cardiaco es necesario un estímulo que produce una despolarización a través del sarcolema y esto permite la entrada de calcio el cual, a su vez, activa el reservorio de calcio que es el retículo sarcoplásmico. Todo lo anterior abre los canales de calcio y permite la difusión de los iones de calcio a las miofibrillas. **En la insuficiencia cardiaca existe pérdida importante de la masa de unidades contráctiles del miocardio, lo que ocasiona disminución del gasto cardiaco.**

Precarga

Es el **grado de estiramiento de la fibra miocárdica al inicio de la contracción**. En el corazón normal, a mayor estiramiento de las miofibrillas en reposo, mayor energía en la contracción miocárdica y, por tanto, mayor volumen expulsado y mayor gasto cardiaco.

Poscarga

La poscarga es la **resistencia contra la cual el corazón debe expulsar la sangre hacia los grandes vasos**. Todo aquello que permita un vaciamiento cardiaco en contra de una fuerza menor al contraerse disminuye el consumo de oxígeno y facilita el vaciamiento ventricular. La poscarga es un factor fundamental de la función cardiaca cuando ésta es normal. Sin embargo, muchos pacientes con insuficiencia cardiaca tienen aumentada la poscarga como consecuencia de diversos efectos nerviosos y hormonales que actúan constriñendo el lecho vascular periférico.

Formas de insuficiencia cardiaca

Desde un punto de vista simplista y didáctico se describe a la insuficiencia cardiaca como **sistólica o diastólica**, **aguda o crónica** y **derecha o izquierda**.

Insuficiencia sistólica o diastólica

Es la incapacidad del ventrículo para contraerse de manera normal y expulsar una cantidad suficiente (insuficiencia sistólica) o para relajarse y llenarse normalmente (insuficiencia diastólica).

La insuficiencia cardiaca sistólica se caracteriza por una cavidad dilatada, el ventrículo está dilatado. Se debe a un aumento de presión hacia el ventrículo izquierdo. Las principales causas de la insuficiencia cardiaca sistólica son: **hipertensión arterial**, **estenosis aórtica**, **hipertensión pulmonar** y **estenosis pulmonar**.

En contraste, la insuficiencia cardiaca diastólica se caracteriza por una cavidad engrosada. La sobrecarga de volumen se debe a problemas de tipo valvular como **insuficiencia mitral**, **insuficiencia aórtica** o grandes cortocircuitos en el recién nacido.

Insuficiencia cardiaca aguda o crónica

La insuficiencia cardiaca aguda es de **inicio repentino o súbito de una persona sana**. Las principales causas son infarto agudo del miocardio o la rotura de una válvula cardiaca.

La insuficiencia cardiaca crónica **se presenta normalmente en los pacientes con miocardiopatía dilatada** o enfermedad cardiaca multivalvular y la insuficiencia se **establece o progresa con lentitud**.

Insuficiencia cardiaca izquierda o derecha

Depende del ventrículo afectado y de las manifestaciones clínicas, los pacientes con sobrecarga hemodinámica del **ventrículo izquierdo** presentan **disnea de esfuerzo o de**

reposo, **ortopnea** y **disnea paroxística nocturna** como consecuencia de congestión pulmonar. Por el contrario, cuando se afecta el **ventrículo derecho** predominan **edema de miembros pélvicos vespertino** y **ascendente**, **hepatomegalia congestiva**, **distensión venosa sistémica** y, en casos más avanzados, **aumento del perímetro abdominal**.

Mecanismos compensadores

Muchas de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca se deben a la falla ventricular, pero otras son producto de los mecanismos compensadores que se ponen en juego para restaurar el gasto cardiaco inadecuado.

Cuando el corazón se hace insuficiente, el ventrículo mismo depende de los mecanismos compensadores para mantener su función como bomba, mismos que se mencionan a continuación.

Mecanismo adrenérgico

Es el **primer mecanismo compensador**. Ya se ha dicho que al disminuir el gasto cardiaco se activa el sistema nervioso autónomo mediante la secreción de catecolaminas, que por su efecto cronotrópico e inotrópico positivo aumentan el gasto cardiaco previamente disminuido.

Este mecanismo es muy efectivo, sin embargo, produce ciertos efectos clínicos como **taquicardia**, **diaforesis**, **palidez** y **piloerección**.

Mecanismo de *Frank Starling*

Si el sistema adrenérgico no es capaz de normalizar el gasto cardiaco, entra en juego la respuesta de la circulación sistémica. Ocurre **vasoconstricción periférica de forma selectiva**, hay flujo sanguíneo normal en los órganos vitales (cerebro y corazón) y, por el contrario, aumenta la resistencia periférica en piel, bazo y riñón.

La disminución de la presión arterial en la arteria renal tiene dos efectos:

- Disminución del filtrado glomerular y, con ello, el desequilibrio glomerular que culmina con la **retención de sodio** y **agua**.
- Estimulación en la secreción de renina, la cual a su vez tiene dos consecuencias: actúa sobre el angiotensinógeno que es un tetradecapéptido de origen hepático formando **angiotensina I** que es un decapéptido. Este último se transforma por acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en el octapéptido **angiotensina II**, que por su efecto vasoconstrictor **aumenta las resistencias periféricas**. La otra consecuencia por la estimulación de renina es el aumento en la secreción de **aldosterona**, lo que también culmina con la **retención de agua** y **sodio**.

Hipertrofia miocárdica

Ocurre como una reacción al incremento crónico del trabajo cardiaco y depende principalmente del **aumento de tamaño de las células contráctiles**. Cuando la dilatación del corazón se compensa con un grado proporcional de hipertrofia, la función ventricular se mantiene normal. En cambio, si la cavidad ventricular se dilata en exceso la función del corazón se deprime.

La utilización de estos mecanismos trae como consecuencia cardiomegalia y retención renal de líquido relacionado a hipertensión venosa (edema, hepatomegalia, congestión pulmonar) debido al aumento del volumen extravascular.

Causas desencadenantes de la insuficiencia cardiaca

Al valorar a un sujeto con insuficiencia cardiaca, es importante identificar la causa desencadenante, ya que con frecuencia las manifestaciones de la insuficiencia cardiaca aparecen por primera vez durante algún proceso agudo que provoca una sobrecarga adicional sobre un miocardio sometido a una sobrecarga crónica excesiva. Las principales causas desencadenantes son infección, anemia, tirotoxicosis, embarazo, arritmias (las arritmias reducen el tiempo de llenado ventricular), infarto del miocardio, embolia pulmonar, crisis hipertensiva, transgresión dietética y farmacológica.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la insuficiencia cardiaca es muy variable y depende de muchos factores, como edad del paciente, extensión y grado del daño cardiaco, tiempo de aparición, causa desencadenante y localización de la lesión cardiaca.

La sintomatología de la insuficiencia cardiaca puede deberse a problemas de ventrículo derecho o izquierdo. Si se daña el **ventrículo derecho la sobrecarga es hacia la circulación** y es de tipo venoso. En cambio, si se daña

el **ventrículo izquierdo la sobrecarga es principalmente al pulmón**. En términos generales la tríada clásica de insuficiencia cardiaca es **taquicardia**, **ritmo de galope** y **cardiomegalia**, además de otros síntomas como anorexia, náuseas, dolor abdominal y sensación de plenitud por congestión venosa hepática y portal; fatiga y debilidad por disminución en la perfusión del músculo esquelético, ictericia que se debe a la alteración de la función hepática secundaria a la congestión hepática y, por último, cianosis labial y ungueal en fase avanzada.

Cuando ambos ventrículos son insuficientes se suman las manifestaciones clínicas que producen, lo cual recibe el nombre de insuficiencia cardiaca global.

Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la *New York Heart Association*

La clasificación funcional de la *New York Heart Association* está basada en la capacidad del paciente para realizar su actividad física y se divide en cuatro clases.

- **Clase I.** Sin limitaciones. La actividad física ordinaria no ocasiona síntomas.
- **Clase II.** Síntomas durante actividad ordinaria, la cual produce fatiga y palpitaciones.
- **Clase III.** Síntomas con actividad mínima, pero asintomático en reposo.
- **Clase IV.** Síntomas aun cuando el paciente está en reposo.

Clasificación de la insuficiencia cardiaca según el *American College* y el *American College of Cardiology*

El *American College* y el *American College of Cardiology* clasifican la insuficiencia cardiaca según la evolución y progresión en cuatro etapas.

a) Alto riesgo de desarrollar falla cardiaca, pero no hay daño estructural al corazón.
b) Con daño estructural, pero nunca han caído en falla cardiaca.
c) Daño estructural y que tienen o han tenido datos de falla cardiaca.
d) Han presentado falla cardiaca, refractario a tratamiento convencional.

Diagnóstico

El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca es principalmente **clínico**. Existen ciertos criterios, llamados **criterios de Framingham** —los cuales se dividen en criterios mayores y menores— que permiten establecer el diagnóstico con mayor certeza.

Criterios mayores de Framingham

- Disnea paroxística nocturna.
- Distensión venosa yugular.
- Crepitantes.
- Cardiomegalia.
- Edema agudo de pulmón.
- Ritmo de galope por tercer tono.
- Aumento de la presión venosa (mayor de 16 cm H_2O).
- *Reflujo hepatoyugular positivo.*

Criterios menores de Framingham

- Edema de miembros.
- Tos nocturna.
- Disnea de esfuerzo.
- Hepatomegalia.
- Derrame pleural.
- Capacidad vital disminuida un tercio.
- Taquicardia mayor de 120 latidos por minuto.
- Adelgazamiento mayor o menor de 4.5 kg después de cinco días de tratamiento.

A fin de establecer el **diagnóstico clínico** de insuficiencia cardiaca es preciso como mínimo que existan **un criterio mayor y dos menores**.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Los objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardiaca son:

1. Mejorar la función ventricular deprimida.
2. Eliminar la causa desencadenante.
3. Prevenir el deterioro de la función cardiaca.
4. Desaparecer los síntomas que produce la insuficiencia cardiaca.
5. Prolongar la vida del paciente mediante el control del estado de insuficiencia cardiaca.

Tales objetivos se logran mediante medidas generales y tratamiento farmacológico. Entre las primeras se encuentran el **reposo**, la **restricción de líquidos** y el **uso de oxígeno** que disminuyen el trabajo respiratorio y bajan la resistencia pulmonar. Además, la **restricción**

dietética del sodio evita la reabsorción de sodio y agua en el riñón, y por ello evita el aumento de retención de líquidos y la progresión de la disnea y los edemas.

Tratamiento farmacológico

Los medicamentos utilizados en la insuficiencia cardiaca incluyen los siguientes.

Nitrovasodilatador

Nitroglicerina vía sublingual a dosis de 0.4 a 6 mg en intervalos de 5 a 10 minutos hasta un máximo de tres veces. También se puede usar por vía intravenosa a dosis de 0.3 a 0.5 mg/kg/min.

Diuréticos

Los diuréticos se exponen en forma detallada en el capítulo 11. Su utilidad fundamental en la insuficiencia cardiaca es la **reducción de la retención de sal y agua** con la consiguiente disminución de la volemia, congestión pulmonar y sistémica.

Diuréticos de asa. Son útiles en todas las formas de insuficiencia cardiaca, sobre todo en los casos refractarios y en el edema pulmonar. Se utiliza **furosemida** a dosis de 20 a 80 mg cada 8 horas o la **bumetanida** a dosis de 0.5 a 1 mg cada 8 horas.

Ahorradores de potasio. La **espironolactona** es el medicamento más utilizado, de preferencia se emplea junto con diuréticos de asa para reducir la pérdida de potasio. Antagoniza la acción de la aldosterona en el túbulo distal. Se utiliza a dosis de 25 a 100 mg cada 12 horas. Se ha demostrado que la espironolactona en dosis bajas a moderadas **reduce la morbilidad y la mortalidad** en pacientes con insuficiencia cardiaca junto con los inhibidores de la ECA.

Tiazidas. Se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca cuando la retención hídrica no responde de forma adecuada a los diuréticos de asa.

Betabloqueadores

Ha quedado demostrada mejoría clínica cuando se usan dosis pequeñas de betabloqueadores. El grupo ideal para administrar estos medicamentos es aquel en el que los pacientes se encuentran en **clase II** o **III**. Los medicamentos de elección son carvedilol, metoprolol y besoprolol.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

En la actualidad, los inhibidores de la ECA son la **piedra angular** en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, ya que reducen la morbilidad y la mortalidad de forma considerable en estos pacientes. Estos medicamentos **disminuyen la resistencia periférica, reducen la poscarga** y también **disminuyen la retención de sal** y **agua**.

Bloqueadores de los receptores de angiotensina II

Se pueden emplear bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, losartán 50 mg durante 2 a 4 veces al día si el paciente no tolera los inhibidores de la ECA.

Glucósidos cardiacos

También denominados **digital**. Son sustancias orgánicas formadas de una o más moléculas de monosacáridos, combinadas con grupos no azucarados (agliconas).

Su principal fuente son las plantas (digital blanca y digital púrpura) y otras de las zonas templadas y tropicales. También se encuentra en el veneno de algunos sapos. Son medicamentos que tienen la capacidad de **aumentar el trabajo del miocardio** mediante el aumento de la intensidad de interacción de los filamentos de actina y miosina del sarcómero cardiaco. Producen **efectos inotrópicos positivos** y **cronotrópicos negativos**.

Se han clasificado como glucósidos cardiacos a la digoxina, la digitoxina y la ouabaína. Estos fármacos **inhiben la bomba de [Na^+/K^+-ATPasa]** y evitan que salga de la célula sodio durante la diástole, lo cual condiciona un aumento de la disponibilidad de calcio en la unión actina-miosina a nivel del sarcómero. Los glucósidos cardiacos también **poseen un efecto parasimpatomimético cardiaco** y **disminuyen el tono simpático**, lo que produce la inhibición del nodo sinusal y el retraso de la conducción a través del nodo auriculoventricular.

Digoxina

La digoxina es el prototipo de este grupo, es el medicamento más utilizado. Produce **aumento de la contractilidad del corazón** el cual corrige el desequilibrio relacionado con la insuficiencia cardiaca. También actúa a nivel de la actividad eléctrica del corazón, **reduciendo la velocidad de disparo del nodo sinusal** y, a la vez, deprimiendo la velocidad de conducción del nodo AV.

Farmacocinética

La digoxina se administra por vía oral e intravenosa. Cuando su efecto se requiere rápidamente, se emplea por vía parenteral con **inicio de acción a los 5 a 30 minutos**; si se utiliza por vía oral su **inicio de acción es a las 2 horas**. Se distribuye en la mayor parte de los tejidos corporales y se acumula en el corazón, atraviesa la barrera hematoencefálica y placenta. Tiene una vida media de 1 a 2 días. Se metaboliza de manera extensa por el hígado, 75% del fármaco es eliminado sin cambios por los riñones. Su depuración es proporcional a la depuración de creatinina y es más lenta en pacientes con insuficiencia renal.

La **digitoxina** es metabolizada en el hígado y sus metabolitos se reabsorben en el intestino, estableciendo una circulación enterohepática, por lo que se prolonga la vida media del medicamento. La insuficiencia renal no altera la vida media del fármaco y debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

La **ouabaína** se administra por vía parenteral, es muy poco metabolizada y se excreta por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La digoxina se utiliza en caso de **insuficiencia cardiaca congestiva** y **taquiarritmias supraventriculares**. La dosis de inicio es de 0.25 a 1 mg y la dosis de mantenimiento es de 0.25 a 0.5 mg. Se presenta en tabletas de 0.125, 0.25, 0.5 mg y ampolletas de 0.5, 0.75 y 1 mg. Otras presentaciones: elíxir.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son **gastrointestinales, del SNC** y **trastornos del ritmo cardiaco: anorexia, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal; somnolencia, cefalea, confusión, desorientación y visión borrosa**. Es frecuente la presencia de trastornos visuales como escotomas, halos y cambios en la percepción del color (**visión amarilla**). Las arritmias más comunes son ritmos de escape de la unión auriculoventricular (AV), **taquicardia ventricular**, **fibrilación ventricular** y **bloqueo AV**. Los niveles útiles recomendados de digoxina son entre **0.5** a **2 ng/ml**. Los niveles séricos no tienen relación con el efecto óptimo terapéutico, tienen utilidad en aquellos casos en los que se sospecha sobredosis del medicamento.

Al sospechar intoxicación se sugiere suprimir el digitálico, medir sus niveles séricos y observar de forma estrecha al paciente. En la intoxicación aguda se utilizan **anticuerpos contra digoxina (fragmentos Fab policlonales específicos para la digoxina).** El riesgo de toxicidad aumenta en caso de **hipokalemia**, **hipocalcemia y fármacos bloqueadores de los canales de calcio**. La **quinidina** aumenta los niveles plasmáticos de digoxina porque desplaza la digoxina de los sitios de unión en los tejidos y, por tanto, aumenta el riesgo de toxicidad digitálica.

Contraindicaciones

No se debe utilizar en caso de fibrilación ventricular, bloqueo AV y síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Agonistas de los beta-adrenorreceptores

Estos medicamentos ejercen un importante **efecto inotrópico** y **cronotrópico positivo** sobre el corazón. Los medicamentos más utilizados en este grupo incluyen a la **dopamina**, **dobutamina** y **noradrenalina**.

Dopamina

La dopamina pertenece al grupo de las **aminas simpaticomiméticas**; es un potente inotrópico no digitálico.

Farmacodinamia

Es un neurotransmisor central, precursor metabólico inmediato de la noradrenalina y adrenalina. **Estimula la contracción miocárdica al actuar de manera directa sobre los receptores adrenérgicos** β_1 del miocardio, lo cual promueve la liberación de adenilciclasa, enzima que cataliza el paso de ATP a AMP-cíclico que promueve la entrada de calcio a la miofibrilla. **Es un agonista directo de los receptores de dopamina** D_1 **y** D_2, también produce estimulación de los receptores alfa1.

Farmacocinética

La dopamina se administra por vía intravenosa en infusión continua, se distribuye de manera amplia en el organismo. Su vida media es de 1 a 2 minutos. **Sus efectos cardiovasculares se observan en menos de 10 minutos y sus efectos renales en menos de 30 minutos**. Es metabolizada por la enzima monoaminooxidasa, presente en hígado, riñón, plasma y tracto gastrointestinal, de modo que la administración oral es ineficaz. Los metabolitos inactivos son eliminados vía renal.

Indicación, dosis y presentación

La dopamina se utiliza en el tratamiento de **insuficiencia cardiaca congestiva**, **insuficiencia renal**, **hipotensión arterial**, **desequilibrio hemodinámico** causado por infarto agudo del miocardio. También se utiliza en el tratamiento de **choque séptico y cardiogénico**. La dopamina puede ser utilizada a diferentes dosis:

1. **Dosis dopa** es cuando se utilizan de 3 a 5 µg y estimula los receptores **renales D_1** produciendo una vasodilatación renal con aumento del flujo renal glomerular, excreción de sodio y diuresis.
2. **Dosis beta** es cuando se utilizan de 5 a 10 µg y estimula los **receptores adrenérgicos β_1** produciendo un aumento en el gasto cardiaco.
3. **Dosis alfa** es cuando se utiliza a más de 10 µg y estimula los **receptores adrenérgicos α_1** con aumento de las resistencias vasculares sistémicas, aumento de la presión arterial y vasoconstricción renal.

El fármaco se presenta en ampolletas de 5 o 10 ml que contienen 200 mg y se administra en infusión continua. A menudo se diluye en solución glucosada a 5% en razón de una o dos ámpulas.

Reacciones adversas

Se presentan de acuerdo con la dosis utilizada, las más frecuentes incluyen **náuseas**, **vómitos**, **cefalea**, **taquicardia**, **arritmias** e **hipertensión**.

Contraindicaciones

El fármaco está contraindicado en pacientes con **feocromocitoma**.

Dobutamina

Es una **amina simpaticomimética sintética** que estimula los receptores adrenérgicos beta 1, beta 2 y alfa con mayor efecto sobre los **receptores adrenérgicos β_1**. Produce aumento en la contractilidad y en el gasto cardiaco.

Farmacocinética

Sólo se administra por vía intravenosa, se utiliza mediante bomba de infusión. **Su efecto se manifiesta en 1 a 2 minutos**. Su vida media es de dos minutos.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en aquellos con **insuficiencia cardiaca**, **bradicardia**, **bloqueo cardiaco** y para el apoyo inotrópico después de un **infarto agudo de miocardio**. La dosis usual es de 2.5 a 10 µg/kg/min. Se presenta en frasco ámpula de 250 mg en 20 ml para infusión IV, es preciso diluirlo en solución glucosada a 5% o salina a 0.9%.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son **taquicardia** y **arritmias**.

Contraindicaciones

El uso del medicamento está contraindicado en caso de **feocromocitoma**.

Inhibidores de la fosfodiesterasa o bipiridinas

El AMPc es un segundo mensajero que participa en la regulación de la fuerza de contracción miocárdica. Para la degradación del AMPc participan varias isoenzimas llamadas **fosfodiesterasas**. La más importante es la fosfodiesterasa tipo tres que se encuentra en el miocardio y en el músculo liso vascular. Los inhibidores de la fosfodiesterasa o las bipiridinas se han clasificado en **amrinona**, **milrinona** y **vesnarinona**.

Dichos fármacos **evitan la degradación del AMPc** al inhibir la enzima fosfodiesterasa tipo tres. El AMPc favorece la elevación de calcio intracelular y la entrada de calcio al corazón, por consiguiente **aumenta la contractilidad** y **el gasto cardiaco**.

Amrinona

Es el representante del grupo y es el medicamento más usado.

Farmacocinética

Se administra por vía parenteral. Su vida media es de 2 a 3 horas. Es metabolizada en el hígado y eliminada en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Su principal indicación es **insuficiencia cardiaca refractaria a diuréticos**, **vasodilatadores** y **digitálicos**. También se utiliza en salas de terapia intensiva en el manejo de la falla hemodinámica grave del corazón, infarto del miocardio y posoperatorio de cirugía cardiaca. La dosis es de 1 mg/kg en 10 minutos. Se presenta en ámpulas de 5 mg/ml para inyección IV.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes informadas son **náuseas** y **vómitos**. También se han reportado casos de trombocitopenia y alteración en las enzimas hepáticas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier medicamento de las bipiridinas.

Autoevaluación

1. Una mujer de 70 años de edad con antecedente de hipertensión arterial de larga evolución mal controlada se encuentra hospitalizada en el servicio de medicina interna por insuficiencia cardiaca. Su evolución no ha sido satisfactoria a pesar de estar con tratamientos con varios medicamentos, por lo que durante el pase de la visita el médico internista decide agregar al manejo milrinona. ¿Cuál de los siguientes corresponde al mecanismo de acción de este medicamento?
   a) Bloquea los receptores alfa 1.
   b) Inhibe la enzima fosfodiesterasa cardiaca tipo 3.
   c) Disminuye la liberación del AMPc.
   d) Disminuye el calcio intracelular.
   e) Potencia la fosfodiesterasa cardiaca tipo 3.

2. Un varón de 65 años de edad se encuentra en tratamiento con digoxina desde hace tres semanas. Es llevado al servicio de urgencias por presentar alteraciones gastrointestinales, cambios en la percepción del color, así como palpitaciones. Su electrocardiograma demuestra fibrilación ventricular. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería útil para el manejo del paciente, si este problema se debe a intoxicación aguda por digoxina?
   a) Antígenos contra la digoxina.
   b) Fragmentos GAP.
   c) Fragmentos Fab.
   d) *N*-acetilcisteína.

3. Un hombre de 62 años de edad presenta insuficiencia cardiaca después de un infarto agudo al miocardio, el médico intensivista decide iniciar el tratamiento con dobutamina. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta acerca de este fármaco?
   a) Actúa en los receptores dopaminérgicos.
   b) Activa la fosfodiesterasa cardiaca tipo 3.
   c) Activa las vías relacionadas con el AMPc.
   d) Activa las vías relacionadas con el GMPc.

4. ¿Cuál de los siguientes fármacos bloquearía los efectos cardiacos directos de la dobutamina en ese mismo paciente?
   a) Ramipril.
   b) Prazosina.
   c) Metoprolol.
   d) Metildopa.

5. Una mujer de 70 años de edad con hipertensión arterial de larga evolución y mal controlada, ingresa a sala de urgencias por presentar palpitaciones y disnea de pequeños esfuerzos. A la exploración física la paciente se encuentra con cianosis labial, hepatomegalia, edema blando de ambos tobillos, tensión arterial de 100/60 mm Hg y frecuencia cardiaca de 120 latidos por minuto. Se decide iniciar tratamiento con un medicamento que disminuye la frecuencia cardiaca, pero que aumenta la fuerza de contracción. ¿De qué fármaco se trata?
   a) Dobutamina.
   b) Dopamina.
   c) Digoxina.
   d) Labetalol.

6. ¿Cuál de los siguientes corresponde al mecanismo de acción del medicamento mencionado en el numeral anterior?
   a) Estimula los receptores adrenérgicos α_1 y β_1.
   b) Activa los receptores alfa 2 presinápticos.
   c) Activa las vías relacionadas con el GMPc.
   d) Posee un efecto parasimpatomimético cardiaco y disminuye el tono simpático.

7. ¿Cuál de las siguientes alteraciones electrolíticas se debe de vigilar para evitar riesgo de toxicidad por el medicamento citado en los dos numerales previos?
   a) Hiponatremia.
   b) Hipernatremia.
   c) Hiperfosfatemia.
   d) Hipokalemia.

8. Llega al servicio de urgencias un paciente con disnea de pequeños esfuerzos, cianosis labial y edema blandos en ambos tobillos. La sospecha es que se trata de una insuficiencia cardiaca aguda. ¿Cuál de los siguientes fármacos usaría para el tratamiento del paciente?
   a) Amiodarona.
   b) Verapamilo.
   c) Dobutamina.
   d) Atorvastatina.

9. Un varón de 70 años de edad se encuentra en el quinto día de hospitalización en terapia intensiva con diag-

nóstico de insuficiencia cardiaca congestiva. Durante el pase de la visita se decide agregar a su tratamiento un medicamento que reduce la morbilidad y la mortalidad. ¿De qué fármaco se trata?

a) Furosemida.
b) Amlodipino.
c) Espironolactona.
d) Hidralazina.

10. Un hombre de 80 años de edad tiene hipertensión arterial de 30 años de evolución y mal controlada. Ha estado ingresando con regularidad a la sala de urgencias por episodios de insuficiencia cardiaca. Recientemente presentó disnea aun durante el reposo, hipotensión arterial y disminución en su gasto cardiaco. Se sospecha que el paciente tiene una insuficiencia cardiaca clase funcional IV. ¿Cuál de los siguientes fármacos **no** debe incluir en el manejo del paciente?

a) Dopamina.
b) Captopril.
c) Dobutamina.
d) Propranolol.
e) Amrinona.

Capítulo 14 Fármacos antiarrítmicos

El corazón es un órgano diseñado para trabajar durante toda la vida de forma continua y eficiente, está conformado por cuatro cavidades musculares. Las paredes musculares de cada cavidad se contraen en una secuencia precisa. La contracción de las fibras musculares del corazón está controlada por una descarga eléctrica que le recorre a una velocidad determinada siguiendo distintas trayectorias.

La descarga rítmica que comienza cada latido se origina en un mecanismo especializado llamado sistema de conducción. La velocidad de la descarga eléctrica depende, en parte, de los impulsos nerviosos y de la cantidad de ciertas hormonas.

El sistema de conducción está formado por el nodo sinoauricular o sinusal, nodo auriculoventricular, haz de His y sus ramificaciones (figura 14-1).

El nodo sinoauricular también es denominado nodo de Keith y Flack. En condiciones normales ejerce la función de marcapasos cardiaco, es decir, inicia el impulso que activa a todo el corazón. Se encuentra ubicado en la unión de la vena cava superior y la pared de la aurícula derecha. De manera normal produce estímulos a una frecuencia de 60 a 100 latidos por minuto.

El nodo auriculoventricular (o de Aschoff-Tawara) es la única vía por la cual el estímulo sinusal pasa normalmente a los ventrículos. Se encuentra localizado debajo del endocardio septal de la aurícula derecha por encima de la tricúspide y delante del seno coronario.

El estímulo que se inicia en el nodo sinusal recorre las aurículas y llega al nodo auriculoventricular (AV) mediante los haces internodales: el anterior (o de Bachman), el medio (o de Wenckebach) y el posterior (o de Thorel).

El nodo AV se continúa con el haz de His que mide 2 a 3 cm de longitud, corre en el septo membranoso y se divide en dos ramas, una derecha y otra izquierda. La rama derecha del haz de His corre sin bifurcación todo el septo hasta llegar al endocardio y termina en las fibras de Purkinje. La rama izquierda del haz de His de inmediato da una subdivisión anterosuperior y otra posteroinferior, y también termina en las fibras de Purkinje.

La parte del sistema nervioso que regula de forma automática la frecuencia cardiaca es el sistema nervioso autónomo (SNA) que incluye los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. El sistema nervioso simpático acelera la frecuencia cardiaca mientras que el sistema parasimpático la disminuye. Las hormonas del sistema simpático, la adrenalina y la noradrenalina, así como la hormona tiroidea aumentan la frecuencia cardiaca.

Trayectoria de los impulsos eléctricos del corazón

El impulso eléctrico se inicia en el nodo sinoauricular, más tarde se dirige hacia las aurículas produciendo su contracción, de tal manera que la sangre se expulsa desde las aurículas hacia los ventrículos. A continuación el impulso eléctrico llega hasta el nódulo AV, el cual retiene las descargas eléctricas y retarda su transmisión para permitir que las aurículas se contraigan por completo y que

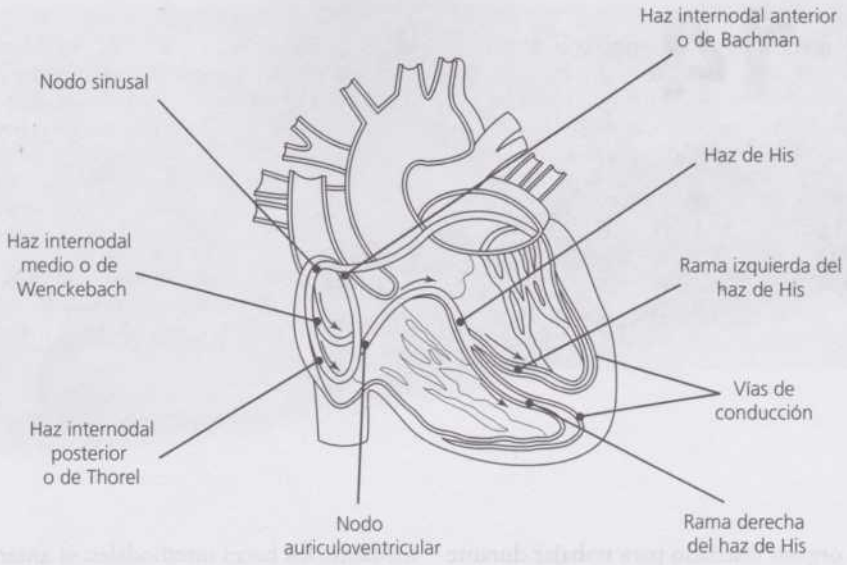

Figura 14-1. Sistema eléctrico del corazón.

los ventrículos se llenen con mayor cantidad de sangre posible durante la diástole ventricular.

A continuación el impulso viaja hacia el haz de His, de este modo se distribuye de manera ordenada sobre la superficie de los ventrículos e inicia su contracción, durante la cual la sangre se expulsa del corazón.

Las anomalías del sistema de conducción del impulso eléctrico llegan a provocar arritmias que pueden tener consecuencias graves, incluso la muerte. Se considera como **arritmias cardiacas a todas las alteraciones y trastornos del ritmo cardiaco**, es decir, despolarización cardiaca diferente a la descripción anterior, ya sea en el sitio de origen del impulso, su frecuencia, su regularidad o su conducción.

Existen varios factores capaces de desencadenar o de exacerbar las arritmias, entre los cuales están acidosis o alcalosis, isquemia, hipoxia, efectos tóxicos de ciertos fármacos, desequilibrio hidroelectrolítico, etc. En términos generales, las arritmias se producen por anomalías en la formación del impulso, en la conducción y tanto en la formación como en la conducción del impulso.

En páginas anteriores se ha mencionado que existen dos tipos de células cardiacas, contráctiles y específicas. Las contráctiles realizan la función mecánica de bomba, y las específicas forman y conducen los estímulos y se dividen en tres tipos: **células P o células marcapasos**, **células transicionales** y **células de Purkinje**. Las células P tienen la capacidad de producir estímulos y se encuentran en el nodo sinusal, las células transicionales tienen una estructura intermedia entre las células P y las células de Purkinje. Las células de Purkinje están ubicadas en las ramas del haz de His y en la fina red de Purkinje.

Electrofisiología de la célula cardiaca

Si se colocan dos microelectrodos sobre la superficie de una célula muscular en reposo, no se registra potencial eléctrico alguno. Sin embargo, si se introduce uno de los microelectrodos en el interior de la célula, se registra un potencial eléctrico negativo de –90 mV. A este potencial registrado a través de la membrana durante el reposo se le denomina potencial de reposo transmembrana.

El potencial de reposo transmembrana está determinado por la diferencia que existe en la cantidad de iones potasio en el interior de la célula con respecto al exterior. Durante la diástole, en situación de reposo, la carga eléctrica en el interior de la célula es negativa mientras que en el exterior es positiva. El hecho de que el interior de la célula esté cargado negativamente no se debe al ion potasio, sino a la presencia de aniones en su interior.

Todas las células están polarizadas durante la diástole. La polarización ocurre cuando existe un equilibrio en el número de cargas eléctricas positivas en el exterior y negativas en el interior.

Características electrofisiológicas de las células cardiacas

Las características electrofisiológicas de las células cardiacas son: **excitabilidad**, **conducción**, **refractariedad** y **automatismo**.

Las células cardiacas tienen la capacidad de excitarse, es decir, responden a estímulos externos (químicos, térmicos, mecánicos o eléctricos), generan un potencial de acción cardiaco y después lo propagan con el fin de contraerse.

A través de la membrana celular existe una diferencia de potencial que se denomina potencial de membrana, el cual, junto con la célula cardiaca en reposo, recibe el nombre de potencial de reposo.

Cuando una célula cardiaca se activa comienza a despolarizarse. Tal despolarización se debe a un cambio brusco en la permeabilidad de la membrana celular a los iones de sodio y potasio, de modo que a través de los canales rápidos de sodio ocurre una entrada masiva de este ion al interior de la célula y una salida del ion potasio, lo cual provoca la positivización del potencial eléctrico en el interior de la célula.

El conjunto de despolarización y de repolarización celular provoca una curva conocida como curva del potencial de acción transmembrana, misma que está formada por cinco fases:

La fase 0 corresponde a la etapa de despolarización, las fases 1, 2, 3 a la repolarización celular, y la fase 4 representa el potencial de reposo transmembrana diastólico.

La repolarización consta de dos partes: una lenta que comprende las fases 1 y 2, y una rápida que constituye la fase 3.

Fase 0 o de despolarización rápida

Dura de 0.5 a 2 milisegundos y define la amplitud del potencial de acción cardiaco. La membrana celular se encuentra en estado de reposo, el impulso de excitación generado a partir del centro de marcapasos (nodo sinusal) se propaga con rapidez por todo el corazón, lo cual provoca cambios súbitos en la permeabilidad, de tal forma que se abren los canales rápidos de Na^+ (células musculares auriculares y ventriculares, sistema de His-Purkinje) y los canales lentos de Ca^{++} (nodo sinusal y AV). Cambia con rapidez la polaridad intracelular de negativa a positiva.

La entrada masiva de iones de Na^+ y Ca^{++} produce cambio en el potencial de membrana de –90 mV hasta un valor de +20 o +30 mV. Cuando la célula se despolariza comienza a contraerse.

En esta fase ningún otro estímulo es capaz de activar un nuevo periodo refractario absoluto.

Los canales de entrada de Na^+ son bloqueados por antiarrítmicos del grupo I como quinidina o lidocaína mientras que los canales de entrada lentos de Ca^{++} son bloqueados por antiarrítmicos del grupo IV, como verapamilo y diltiazem.

Fase 1 o de repolarización rápida precoz

Confiere una morfología de pico al potencial de acción de algunas células cardiacas y comienza con la inactivación de los canales rápidos de entrada Na^+ y la apertura de canales de K^+. Al ingresar el Na^+ en la célula es captado por las cargas negativas de los aniones proteínicos y ello permite la liberación de K^+ que ahora sale de la célula, ello condiciona que la positividad intracelular antes alcanzada comience a disminuir. Con estos cambios el potencial de membrana se acerca a +10 mV.

También durante esta fase se produce una entrada de iones calcio a través de los canales lentos para este ion.

Fase 2 o de repolarización lenta (meseta)

El registro intracelular no muestra diferencia de potencial (fase de meseta) debido a que la entrada de Na^+ es compensada con la salida de K^+. En esta fase disminuye en gran manera la velocidad de la repolarización; también es responsable de la larga duración del potencial de acción cardiaco y permite finalizar la contracción e iniciar la relajación.

Representa el equilibrio entre las dos corrientes de entrada (Na^+ o Ca^{++}) y las corrientes de salida de K^+, predominando la corriente lenta de entrada de Ca^{++}, misma que tarda más que los canales de Na^+ en inactivarse. La lenta velocidad de repolarización hace que el potencial de membrana permanezca en torno a 0 mV.

Fase 3 o final de la repolarización

La membrana deja de ser permeable al sodio debido a que se cierran los canales rápidos de Na^+, por lo que este

ion deja de entrar a la célula. Sin embargo, el Na^+ ingresado está unido a los aniones proteínicos y eso condiciona que el K^+, al no tener fuerza electrostática que lo retenga, por fuerza de difusión continúe saliendo de la célula, por lo que el interior de la célula continúa, a su vez, perdiendo cargas positivas.

Fase 4 o diastólica eléctrica

Comprende el final de un potencial de acción y el siguiente, también se le conoce como potencial de reposo. En ella hay gran concentración intracelular de Na^+, por este motivo se pone en marcha la bomba de [Na^+/K^+-ATPasa] que provoca la salida de iones de sodio del interior que se intercambian por iones de K^+ que ingresan en el interior de ésta. De tal forma se restablece no sólo el equilibrio eléctrico sino, además, el equilibrio iónico. Esta fase corresponde a la diástole.

En términos generales, las arritmias se producen cuando existen alteraciones en la curva del potencial de acción transmembrana. Se clasifican de varias maneras. Una forma sencilla es dividiéndolas en: 1) supraventriculares, cuando el origen está por encima de la bifurcación del haz de His; 2) del tejido de la unión, es aquella que se origina en la unión AV, y, por último, 3) ventriculares, cuyo origen está en los ventrículos.

Otra forma —quizá la más académica— es clasificarlas en: 1) taquiarritmias, cuando las alteraciones provocan ritmos rápidos y 2) bradiarritmias, cuando los ritmos son lentos.

Antiarrítmicos

Los antiarrítmicos son medicamentos utilizados en el tratamiento de las arritmias. En general y con fines didácticos, se acepta su clasificación fundamentada en su acción electrofisiológica dominante o clasificación de Vaughan-Williams. Se dividen en cuatro grupos o clases.

Los fármacos de la **clase I** son en general potentes anestésicos locales con acción depresora sobre la membrana miocárdica. Reducen la velocidad máxima de despolarización, en especial durante la diástole. Actúan sobre los canales rápidos del Na^+. Algunos autores los subclasifican en clases Ia, Ib y Ic.

CLASE Ia

Los fármacos de este grupo prolongan la duración del potencial de acción. Los medicamentos incluidos son la quinidina, procainamida, disopiramida, benzamida.

Quinidina

La quinidina es el prototipo del grupo.

Farmacodinamia

Actúa **inhibiendo la fase 4 de despolarización**. Deprime la frecuencia de los marcapasos, la excitabilidad y la conducción en el tejido despolarizado. También repolariza de manera lenta y prolonga la duración del potencial de acción.

Farmacocinética

La quinidina se administra por vía oral y rara vez por vía parenteral debido al riesgo de hipotensión. Después de su administración oral se absorbe muy rápido en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas en 50 a 80%, y tiene una vida media de 5 a 7 horas. Es metabolizada en el hígado y eliminada por vía renal en 20% sin cambio.

Indicaciones, dosis y presentación

En general es útil para el tratamiento de cualquier forma de arritmia, pero sus principales indicaciones son **arritmias auriculares**, extrasístoles auriculares, fibrilación y flúter auricular, extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular.

La dosis que se administra por vía oral es de 200 a 400 mg dividida en 2 a 4 veces al día. Cuando se requiere alcanzar niveles terapéuticos con rapidez, es factible administrar una dosis de 300 mg IM y repetir en 2 a 3 horas.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales se presentan en **30% de los pacientes**. Los principales son alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea; visión borrosa, confusión, vértigo, cefalea, trombocitopenia y anemia. De 1 a 5% de los pacientes que reciben quinidina presenta un síndrome llamado síncope por quinidina o **quininismo** que se manifiesta por episodios de desmayo, mareo y zumbidos ligeros y recurrentes en los oídos.

Contraindicaciones

Bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Procainamida

Farmacodinamia

Suprime el automatismo miocárdico, disminuye la excitabilidad tanto en diástole como en el periodo refractario

relativo. Reduce la velocidad de conducción en aurículas, ventrículos y el sistema de His-Purkinje.

Farmacocinética

Se administra por vía oral o parenteral y es bien absorbida en el tubo digestivo. Su vida media es de 3 a 5 horas. Es metabolizada en el hígado, el principal metabolito es la *N*-acetilprocainamida. El fármaco es eliminado por vía renal.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza por lo regular para el tratamiento de **taquicardias ventriculares, arritmias supraventriculares** y **extrasístoles ventriculares**. Se utiliza preferentemente por vía oral. Su presentación es en tabletas de 250, 500, 750 y 1 000 mg y en ampolletas de 100 mg.

La dosis máxima es de 50 mg/kg/día, dividida cada 6 horas, por vía oral.

Es factible administrar 20 mg por infusión cada minuto hasta que desaparezca la arritmia.

Reacciones adversas

Son similares a las de la quinidina y se presentan hasta en 33% de los pacientes. Un 60% de los pacientes desarrolla **anticuerpos antinucleares** y, de ellos, 20% presentan un síndrome similar al lupus eritematoso con artralgias y artritis. Otros efectos adversos son náuseas, diarrea, exantema, pericarditis, fiebre, hepatomegalia; son reversibles con la suspensión del medicamento.

Contraindicaciones

El fármaco está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave y miastenia.

CLASE Ib

Los medicamentos que pertenecen a la clase Ib son lidocaína, tocainida, mexiletina y difenilhidantoína.

Lidocaína

La lidocaína es el prototipo del grupo, es uno de los antiarrítmicos más utilizado por vía intravenosa.

Farmacodinamia

Aumenta el umbral de corriente eléctrica, acorta el periodo refractario efectivo y disminuye la duración del potencial de acción. También disminuye el automatismo y la velocidad de conducción en las uniones miocardiofibra de Purkinje, con lo que deprime la velocidad de la despolarización espontánea.

Farmacocinética

Es administrada por vía parenteral, rara vez se administra por vía oral debido a su metabolismo de primer paso en el hígado.

Su vida media es de 1 a 2 horas. Es metabolizada en el hígado y produce metabolitos, el más importante es el **MEgX**, tiene propiedades **antiarrítmicas, convulsivas** y **eméticas**. Se elimina una pequeña fracción sin transformarse a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La lidocaína es el **fármaco de primera elección para la supresión de arritmias ventriculares relacionadas con el infarto agudo del miocardio** y **la cirugía cardiaca**. Es útil también en el tratamiento de las **arritmias inducidas por digital**. Se utiliza en bolo de 1 a 2 mg/kg. Es posible repetir su administración cada 5 a 10 minutos, hasta cuatro dosis. Se presenta en ampolletas de 50 ml a 1 y 2%. Otras presentaciones son gel, ungüento, solución ótica y solución en aerosol.

Reacciones adversas

Se relaciona con las dosis, a altas dosis produce hipotensión, paros respiratorios y crisis convulsivas.

CLASE Ic

Los medicamentos que pertenecen a la clase Ic son flecainida, propafenona, lorcainida, encainida y otros.

Flecainida

Farmacodinamia

La flecainida disminuye al máximo la fase del potencial de acción, así como la velocidad de conducción, aumentando la duración del complejo QRS.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en su totalidad en el tubo digestivo. Su vida media es de 20 horas y se elimina en 90% por vía renal.

Indicación, dosis y presentación

La flecainida se emplea de manera principal para el control de las **arritmias supraventriculares**. También se utiliza en las arritmias relacionadas con el **síndrome de**

Wolff-Parkinson-White. Su presentación es en tabletas de 100 mg. La dosis inicial es de 100 mg/día con incrementos de 50 mg cada tercer o cuarto día hasta alcanzar la dosis máxima de 400 mg/día repartidos en tres tomas. Otras presentaciones: solución inyectable.

Reacciones adversas

La administración del medicamento puede ocasionar alteraciones visuales, cefalea, náuseas, fatiga, palpitaciones y dolor precordial. También llega a ocasionar trastornos digestivos como estreñimiento, dolor abdominal y temblor.

Contraindicaciones

Trastornos de la conducción AV; insuficiencia cardiaca o renal.

Propafenona

Farmacodinamia

Reduce la excitabilidad espontánea y la excitabilidad eléctrica en la célula ventricular. Suprime el automatismo ectópico.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral y rara vez por vía parenteral. Se absorbe por completo en el tubo digestivo y su vida media es de 5 a 6 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 95%. Es metabolizada en el hígado y eliminada por la bilis, las heces y por vía renal.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en el **tratamiento y prevención de extrasistolia ventricular** y **supraventricular, incluyendo el síndrome de Wolff-Parkinson-White**. La dosis que se recomienda por vía oral es de 150 mg tres veces al día. Se presenta en tabletas de 150 y 300 mg.

Reacciones adversas

La reacciones adversas con frecuencia informadas son cardiovasculares, incremento de la disfunción ventricular que puede ocasionar insuficiencia cardiaca, anomalías en la conducción y disfunción del nodo sinusal (bradicardia). Otros efectos colaterales son cefalea, disartria y alteraciones gastrointestinales.

Contraindicaciones

El fármaco está contraindicado en casos de hipersensibilidad.

Clase II

Los medicamentos incluidos en este grupo son los que tienen la capacidad para **reducir la actividad adrenérgica en el corazón**, en especial los betabloqueadores (**propranolol**, **metoprolol**, **nadolol** y **timolol**). Disminuyen la conducción AV, por tanto, prolongan el intervalo PR. Se utilizan para tratar las taquiarritmias provocadas por el aumento de la actividad simpática. También son empleadas para el tratamiento de otras arritmias, como la fibrilación y el aleteo auriculares.

Clase III

Los fármacos de la clase III son **bloqueadores de los canales de potasio** y además prolongan la repolarización. Los medicamentos que pertenecen a este grupo son amiodarona, bretilio, sotalol y azimilida.

Amiodarona

La amiodarona es un derivado benzofurano con una estructura similar a la de la tiroxina. Es el **prototipo** del grupo.

Farmacodinamia

Prolonga la duración del potencial de acción, de periodo refractario en la repolarización auricular y ventricular. Es un **potente relajante del músculo liso con producción de vasodilatación periférica** y **coronaria**. Esto puede ser por su capacidad de bloquear el paso de calcio en el músculo liso arterial coronario.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa. El medicamento y sus metabolitos se depositan en algunos tejidos, lo que ocasiona una vida media muy prolongada de 10 a 100 días. Es metabolizada en el hígado y luego eliminado a través de la vesícula biliar.

Indicación, dosis y presentación

La amiodarona intravenosa a menudo se utiliza para el **tratamiento de arritmias refractarias a otro tipo de antiarrítmicos**. En especial arritmias ventriculares graves como la **taquicardia ventricular**. En general las arritmias se controlan con dosis de 150 mg cada 30 minutos.

El fármaco se presenta en tabletas de 200 mg y frasco ámpula de 150 mg. La dosis que se administra por vía oral es de 200 a 400 mg/día en una sola toma.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales se presentan en alrededor de **30% de los enfermos**. Los más frecuentes son **toxicidad pulmonar** como fibrosis pulmonar, la exacerbación de la arritmia y **lesión hepática severa**. También llegan a producirse **microdepósitos corneales** asintomáticos en pacientes que ingieren el medicamento por más de seis meses. Los depósitos en la piel causan **fotodermatitis**; los efectos neurológicos más frecuentes son **cefalea**, **parestesia** y **ataxia**. Un 15% de los pacientes presenta trastornos tiroideos como **hipotiroidismo** e hipertiroidismo.

Contraindicaciones

La amiodarona está contraindicada en caso de hipersensibilidad al compuesto, hepatitis aguda, alteración pulmonar intersticial y alteración de la tiroides.

Clase IV

Los medicamentos incluidos en el grupo actúan **bloqueando los canales lentos de calcio y disminuyen la conducción AV y prolongan el intervalo PR**. Los más utilizados son **verapamilo** y **diltiazem** (véase el capítulo 11). Son útiles en la taquicardia supraventricular, fibrilación ventricular y el aleteo ventricular.

Adenosina

La adenosina es un potente antiarrítmico que no pertenece a la clasificación de Vaughan-Williams. **Produce aumento de la salida de potasio y disminuye la entrada de calcio**, lo que ocasiona disminución y bloqueo en la conducción AV de manera marcada.

La adenosina se utiliza como **fármaco de primera elección en el tratamiento de taquicardia supraventricular paroxística**, como la relacionada con el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Autoevaluación

1. Un paciente ingresa a la sala de urgencias con una taquicardia ventricular después de un infarto agudo de miocardio. Esta arritmia es potencialmente fatal y debe ser controlada inmediatamente. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el mejor para esta situación?
   a) Dobutamina.
   b) Propranolol.
   c) Digoxina.
   d) Lidocaína.

2. ¿Cuál de los siguientes enunciados describe de manera correcta el mecanismo de acción del medicamento mencionado en el numeral previo?
   a) Bloqueo de canales de sodio.
   b) Activa las vías relacionadas con el AMPc.
   c) Inhibición de los receptores β-adrenérgicos.
   d) Inhibición de la enzima convertidora de angiotensina.

3. Un varón de 45 años de edad que recibe tratamiento con un antiarrítmico desde hace un año es referido al servicio de oftalmología por presentar disminución de la agudeza visual. En la exploración física el oftalmólogo observa la presencia de microdepósitos corneales. Si este problema se debe a algún fármaco, ¿cuál de los siguientes fármacos antiarrítmicos sería el más probable?
   a) Propafenona.
   b) Quinidina.
   c) Amiodarona.
   d) Lidocaína.

4. Una mujer de 58 años de edad en tratamiento por extrasístole ventricular desde hace seis meses, acude al servicio de urgencias quejándose de artralgias y mialgias. Los estudios de laboratorio complementarios reportan la presencia de anticuerpos antinucleares. ¿Cuál de los siguientes fármacos antiarrítmicos es quizá el responsable de esta alteración?
   a) Amiodarona.
   b) Quinidina.
   c) Metoprolol.
   d) Procainamida.

5. ¿Cuál de las siguientes características corresponde a un medicamento con mecanismo de acción correcta, que se utiliza en el tratamiento de las arritmias?

a) Metoprolol: inhibición de los canales de potasio.
b) Propafenona: inhibición de los canales de sodio.
c) Procainamida: inhibición de los canales de calcio.
d) Diltiazem: inhibición de los receptores β-adrenérgicos.

6. Un varón de 63 años de edad con antecedente de fibrosis pulmonar es traído a la sala de urgencias quejándose de palpitaciones, diaforesis y dificultad respiratoria. El monitor del ritmo muestra una taquicardia ventricular. ¿Cuál de los siguientes fármacos no debe ser contemplado para el tratamiento del paciente?
a) Lidocaína.
b) Metoprolol.
c) Verapamilo.
d) Amiodarona.

7. ¿Cuál de las siguientes descripciones corresponde al mecanismo de acción del medicamento citado en el numeral anterior?
a) Es un antagonista de los receptores β_1-adrenérgicos.
b) Bloquea los canales rápidos de sodio.
c) Interfiere con la corriente de entrada de cloro.
d) Interfiere con la corriente de salida de potasio.

8. Un varón de 24 años de edad con episodios recurrentes de palpitaciones, acude al servicio de urgencias por presentar dolor precordial, palpitaciones, diaforesis y dificultad respiratoria. El electrocardiograma demuestra taquicardia supraventricular compatible con el síndrome de Wolff-Parkinson-White. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el más apropiado para el paciente en este momento?
a) Quinidina.
b) Adenosina.
c) Amlodipino.
d) Procainamida.

9. ¿Cuál de las siguientes descripciones corresponde al mecanismo de acción del medicamento citado en el numeral anterior?
a) Interfiere con la corriente de entrada de cloro.
b) Produce aumento de la salida de potasio y disminuye la entrada de calcio.
c) Produce aumento en la salida de calcio y disminuye la entrada de potasio.
d) Bloquea los canales rápidos de sodio.

10. Un hombre de 64 años de edad presenta fibrilación auricular desde hace dos años. Hasta hace poco tiempo, esta afectación ha estado bien controlada con diltiazem y quinidina. En la actualidad el paciente acude a urgencias porque percibe las palpitaciones. ¿Cuál de las siguientes sería la opción terapéutica más adecuada en el paciente?
a) Reposo y continuar tratamiento con quinidina y diltiazem.
b) Furosemida más procainamida.
c) Iniciar manejo con amiodarona.
d) Citar al paciente en tres días con nuevo electrocardiograma de control.

Capítulo 15 Medicamentos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho

La enfermedad cardiovascular relacionada con la coronariopatía aterosclerótica continúa siendo la principal causa de morbilidad en los países industrializados. Cabe esperar que 1 de cada 3 hombres y 1 de cada 10 mujeres tenga un evento coronario antes de los 60 años de edad. El corazón funciona de manera normal mediante un equilibrio entre la demanda de oxígeno por el músculo cardiaco y el aporte a través de las arterias coronarias. El desbalance entre la demanda miocárdica de oxígeno y la oferta por la progresiva oclusión de los vasos coronarios conduce a una privación de oxígeno al miocardio, la manifestación clínica más frecuente de esto es la angina de pecho (figura 15-1).

En efecto, la **angina de pecho se atribuye a la hipoxia del músculo cardiaco**. Es el resultado de la falta de sangre. Se presenta en los hombres por lo general después de los 40 a 60 años de edad y en las mujeres después de los 45 a 75 años. La causa en la mayor parte de los casos es la aterosclerosis. Los factores de riesgo más importantes relacionados son hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, obesidad, diabetes mellitus, edad, menopausia, sedentarismo y estrés.

Los síntomas no suelen presentarse hasta que el vaso sufre la **oclusión de 50 a 70% de su luz**. Cuando aparecen los síntomas el cuadro se caracteriza por un típico **dolor precordial** que puede ser de **naturaleza opresiva, sofocante** y a veces **se irradia a uno u otro brazo, a cuello, la mandíbula, el hombro y el territorio del plexo braquial** (principalmente el territorio del nervio cubital izquierdo). El dolor es transitorio, y en ocasiones se presenta después de situaciones de esfuerzo físico, estrés emocional, el frío o momentos posprandiales.

Cuando la persona realiza un esfuerzo el corazón necesita más oxígeno. Cuando las arterias coronarias están afectadas y no pueden ajustarse al aumento de la demanda de sangre, los nervios del corazón transmiten mensajes dolorosos de aviso urgente al cerebro. El dolor referido se debe a que el cerebro siente los impulsos desde localizaciones cercanas como brazos, cuello o mandíbula.

Clasificación de la angina de pecho

Existen varias formas de clasificar a la angina de pecho, quizá la más sencilla y didáctica es clasificarla en angina estable, angina inestable, insuficiencia coronaria aguda y angina de Prinzmetal.

Angina estable o angina de esfuerzo

Por lo general se desencadena por el ejercicio, comidas abundantes o problemas emocionales. Aparece siempre con el mismo grado de esfuerzo, dura más de un minuto y mejora con el reposo o con nitroglicerina.

Angina inestable

Es la condición intermedia entre angina estable y el infarto agudo de miocardio. Se presenta en reposo sin ningún factor desencadenante evidente, y es debido a un cambio en la anatomía de las arterias coronarias, como puede ser la rotura de la placa de ateroma, la que, a su

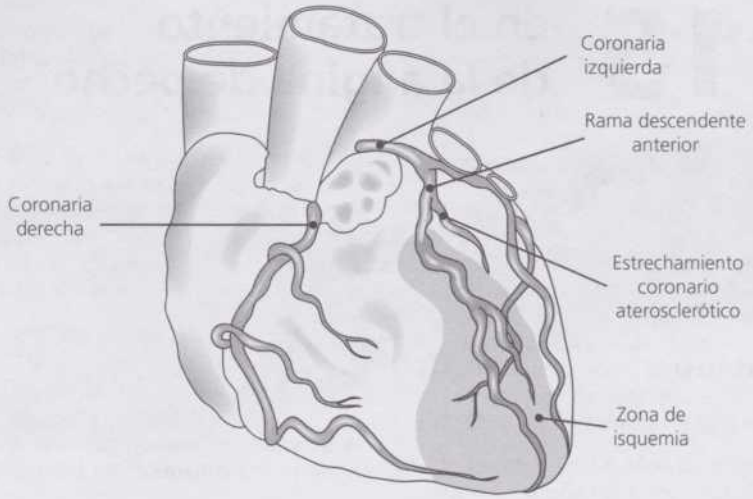

Figura 15-1. Aterosclerosis coronaria, angina de pecho.

vez, causa hemorragia intramural, agregación plaquetaria y formación de trombos con alteración de sustancias vasoactivas y vasospasmos. Por lo común está acompañada de reacción adrenérgica, y en ocasiones de arritmias o trastornos de conducción AV o intraventricular.

Insuficiencia coronaria aguda

El dolor dura más de 20 minutos, lo que sugiere el diagnóstico de infarto de miocardio. Si no se comprueba la existencia de este último, el cuadro se denomina angina preinfarto.

Angina de Prinzmetal

Es la angina episódica en reposo, a menudo con buena tolerancia al ejercicio; por lo regular ocurre durante la noche y empeora temprano en la mañana. Se debe al vasospasmo coronario, aunque suele ocurrir en personas con aterosclerosis coronaria obstructiva.

Tratamiento

Todos los antianginosos funcionan al mejorar el equilibrio entre aporte y demanda miocárdica de oxígeno, incrementando el aporte mediante la dilatación de vasculatura coronaria o disminución de la demanda al reducir el trabajo cardiaco. Igualmente, producen decremento de la presión de llenado ventricular, dilatación de arterias coronarias epicárdicas, dilatación directa de la estenosis coronaria y disminución de la presión arterial.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de angina de pecho incluyen a los **nitrovasodilatadores**, **antagonistas de los canales de calcio** (diltiazem, verapamilo), **antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos**, **anticoagulantes, antiplaquetarios y estatinas**. En este capítulo sólo se abordan de forma detallada los nitrovasodilatadores.

Nitrovasodilatadores

Los nitratos, nitritos orgánicos y varios compuestos que tienen la capacidad de desnitración para liberar óxido nítrico han sido denominados en conjunto nitrovasodilatadores. Los nitratos orgánicos son ésteres del ácido nítrico y los nitritos orgánicos son ésteres del ácido nitroso. Los más utilizados son la **nitroglicerina** (trinitrato de glicerilo), el **dinitrato**, así como el **mononitrato de isosorbide**.

Mecanismo de acción

Los nitratos, nitritos orgánicos y compuestos nitrosos que contienen óxido nitrógeno se convierten en radical activo (óxido nítrico) también conocido como factor relajante de origen endotelial. **El óxido nítrico activa a la guanilato ciclasa, lo que provoca la conversión de guanosina trifosfato en monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) que, a su vez, desencadena la relajación del músculo liso por expulsión del calcio hacia el exterior de la célula.**

Nitroglicerina

La nitroglicerina es un medicamento que disminuye tanto la **precarga como la poscarga**, puede ser utilizada por vía sublingual, transcutánea o intravenosa. Es preferible administrarla por vía sublingual para lograr una absorción rápida y una acción corta.

La administración **sublingual** es efectiva para aliviar el **episodio agudo de angina de pecho**, la **transcutánea** se utiliza para tratar de **evitar la aparición del episodio anginoso**, en tanto que la **intravenosa** se aplica en el **tratamiento de la angina inestable** o síndrome coronario agudo.

Se presenta en perlas de 0.4 mg, parche transdérmico de 5 y 10 mg, y también en ampolletas de 50 mg diluidas en 250 ml de solución glucosada a 5% para administrar en bomba de infusión.

La **cefalea** es el efecto adverso más frecuente relacionado con el uso del medicamento. Otros efectos colaterales menos frecuentes incluyen hipotensión ortostática, taquicardia, erupción cutánea y mareo. El tratamiento con el parche transdérmico de nitroglicerina puede ocasionar **tolerancia** si permanece en la piel durante más de 12 horas.

Dinitrato de isosorbide

Farmacodinamia

Produce **relajación del músculo liso vascular**. En el aparato cardiovascular disminuye el trabajo cardiaco (menor consumo de oxígeno) por disminución del retorno venoso y del volumen sistólico, lo que alivia o previene el trastorno anginoso.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, sublingual e intravenosa y es absorbido a través de la mucosa bucal y en el tubo digestivo. Su vida media es de 5 a 6 horas. Se distribuye en todos los tejidos del organismo. Es metabolizado en el hígado y eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Está indicado en personas con **hipertensión arterial**, **insuficiencia cardiaca** y **ataque de angina de pecho**. La dosis que se administra por vía oral es de 5 a 20 mg cada seis horas; por vía intravenosa la dosis recomendada es de 1 a 2 mg/minuto cada hora y por vía sublingual se administran 5 mg, se puede repetir la dosis hasta tres veces cada 15 minutos. El fármaco está disponible en tabletas orales de 10 mg, tabletas sublinguales de 5 mg y ampolletas de 1.25 y 2.5 mg.

Reacciones adversas

La **cefalea** es su principal efecto adverso. Otras reacciones que han sido informadas son hipotensión, taquicardia, vasodilatación, dermatitis, vértigo, visión borrosa, náuseas y vómito.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en pacientes con hipersensibilidad a los nitratos, hipotensión arterial, anemia, glaucoma, insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave.

Mononitrato de isosorbide

Es el metabolito activo del dinitrato de isosorbide, **reduce el trabajo cardiaco, con lo que disminuye la necesidad de oxígeno del miocardio**.

Farmacodinamia

La acción principal farmacológica del mononitrato de isosorbide es la **relajación del músculo liso vascular**, produciendo vasodilatación de las arterias y venas, con predominio de estas últimas.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe en el tubo digestivo. Su vida media es de cinco horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza para el **tratamiento profiláctico de la angina de pecho**. La dosis utilizada es de 20 a 60 mg tres veces al día. Se presenta en tabletas de 10, 20 y 60 mg.

Reacciones adversas

Los efectos más frecuentes son **cefalea**, hipotensión, náusea, dolor abdominal y vértigo.

Contraindicaciones

Aplican las mismas que para el dinitrato de isosorbide.

Autoevaluación

1. Un hombre de 65 años de edad es ingresado a sala de urgencias a causa de angina de pecho y se le prescribe nitroglicerina. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta referente a su mecanismo de acción?
   a) Activa las vías relacionadas con el AMPc.
   b) Bloquea los canales rápidos de sodio.
   c) Interfiere con la actividad de los receptores β-adrenérgicos.
   d) Actúa bloqueando los canales de calcio.
   e) Activa las vías relacionadas con el GMPc.

2. ¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso predecible con el uso de la nitroglicerina mencionada en el inciso anterior?
   a) Disminución de la agudeza visual.
   b) Cefalea.
   c) Ototoxicidad.
   d) Daño hepático.

3. Una mujer de 68 años de edad es llevada al servicio de urgencias por presentar dolor precordial de naturaleza opresiva, sofocante y con irradiación a hombro izquierdo. Después de realizar sus estudios complementarios se establece el diagnóstico de angina de pecho. ¿Cuál de los siguientes medicamentos no debe incluir en su manejo?
   a) Metoprolol.
   b) Diltiazem.
   c) Acetazolamida.
   d) Nitroglicerina.
   e) Mononitrato de isosorbide.

4. ¿Cuál de las siguientes características corresponde a un fármaco con mecanismo de acción correcta, que se utiliza para prevenir o aliviar el dolor anginoso?
   a) Nitroglicerina: aumento en la precarga.
   b) Mononitrato de isosorbide: inhibición de los receptores β-adrenérgicos.
   c) Propranolol: disminución en la frecuencia cardiaca.
   d) Diltiazem: aumento en la fuerza de contracción.

5. Los antianginosos mejoran el equilibrio ante la demanda y el aporte miocárdico de oxígeno por:
   a) Aumento de la frecuencia cardiaca.
   b) Aumento de la contractilidad cardiaca.
   c) Aumento de la tensión de la pared del ventrículo izquierdo.
   d) Dilatación de la vasculatura coronaria.

6. El objetivo de la aplicación de nitroglicerina transcutánea es:
   a) De primera elección en el tratamiento de angina inestable.
   b) Evitar la aparición del episodio anginoso.
   c) Aliviar el episodio agudo de angina de pecho.
   d) Inhibir los impulsos dolorosos.

Sección IV Farmacología endocrina

CONTENIDO

Capítulo

16 Hipoglucemiantes orales e insulina
17 Fármacos hipolipemiantes
18 Fármacos tiroideos y antitiroideos
19 Fármacos que intervienen en la homeostasis de calcio y fósforo

Capítulo 16 Hipoglucemiantes orales e insulina

Hoy día, la diabetes mellitus es considerada como una pandemia con tendencia ascendente. Se define como un **síndrome metabólico caracterizado por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, resistencia periférica a la acción de la hormona o de ambas alteraciones**. Una vez iniciada la diabetes se altera el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, y aumenta el riesgo de complicaciones por enfermedad vascular.

El empleo de los hipoglucemiantes orales y de la insulina en el tratamiento de la diabetes, debe estar basado en un conocimiento profundo de la fisiología y de la anatomía del páncreas, ya que tiene una función fundamental en la producción de la insulina.

El páncreas es un órgano plano y alargado que cruza el lado izquierdo del abdomen por detrás del estómago. Está unido al duodeno por sus conductos excretores; su forma es muy irregular, pero se le ha comparado con un gancho o un martillo. Posee una extremidad derecha voluminosa, llamada cabeza, seguida por una parte más estrecha y alargada, el cuerpo, mismo que está unido a la cabeza por un segmento angosto, el cuello; al final termina a la izquierda por una extremidad delgada, la cola.

El páncreas mide alrededor de 15 cm de longitud. Alcanza su mayor altura a nivel de la cabeza que es de 6 a 7 cm, su espesor máximo es de 2 a 3 cm; pesa de 70 a 80 g (figura 16-1).

El páncreas tiene dos funciones, una exocrina y otra endocrina, las cuales se llevan a cabo por la unidad anatómica y funcional del páncreas llamado **ácino pancreático**. En 1869, Paul Langerhans, un estudiante alemán de medicina, observó que el páncreas tiene dos grupos de células: las acinares, que secretan enzimas digestivas, y las que están agrupadas en islas o islotes que se distribuyen por toda la glándula, pero no comprendió su función. En 1921, Frederick G. Banting, un joven cirujano canadiense, supuso que los islotes secretaban insulina. En honor a su descubridor los islotes fueron llamados islotes de Langerhans. En el páncreas existen casi un millón de islotes de Langerhans.

El islote de Langerhans está compuesto de cuatro tipos de células, cada una secreta una hormona diferente. Las **células** α que representan 25% del islote y secretan glucagon. Las **células** β representan 60% del islote y secretan insulina, el porcentaje restante del islote está formado por las **células** δ que producen somatostatina y las **células F** que secretan polipéptido pancreático.

La insulina es la hormona que regulariza el metabolismo de la glucosa, su síntesis ocurre en la célula β en el retículo endoplásmico a partir de una prehormona llamada preproinsulina, que es transformada por enzimas microsomales en proinsulina. Esta proinsulina es transportada hacia el aparato de Golgi donde es almacenada. Bajo una reacción de hidrólisis la proinsulina se divide en dos fracciones: péptido C y la insulina.

Los gránulos dentro de la célula β almacenan la insulina en forma de cristales, compuestos de dos átomos de zinc y seis moléculas de insulina.

El estimulante de mayor importancia para la secreción de insulina es la glucosa, aunque también partici-

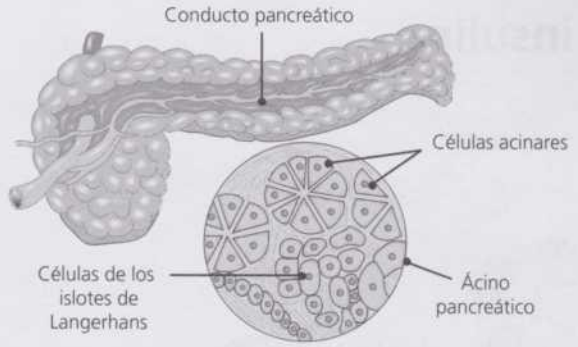

Figura 16-1. Estructura del páncreas.

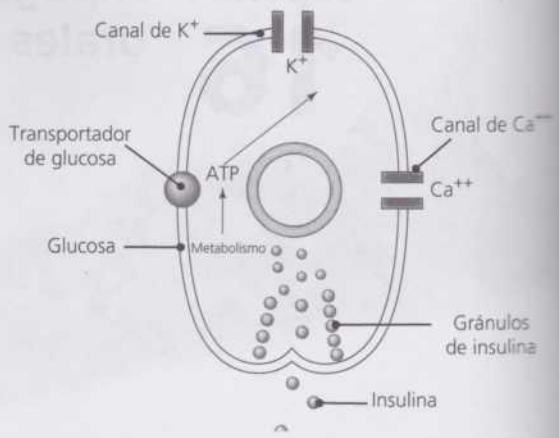

Figura 16-2. Estructura de la célula β del islote de Langerhans.

pan los aminoácidos, las cetonas, diversos nutrientes, los péptidos gastrointestinales y los neurotransmisores. **Los niveles de glucosa mayores de 70 mg/dl estimulan la síntesis de insulina.**

La glucosa estimula la secreción de insulina a través de una serie de pasos reguladores que inician con el transporte al interior de la célula β por el transportador de glucosa **GLUT2**. La fosforilación de la glucosa por la glucocinasa es la etapa limitadora que controla la secreción de insulina regulada por la glucosa. El posterior metabolismo de la glucosa-6-fosfato a través de la glucólisis genera ATP, que inhibe la actividad del canal de potasio sensible al ATP. La inhibición del canal de potasio induce la repolarización de la membrana de la célula β, abriendo los canales de calcio y la estimulación de la secreción de insulina (figura 16-2).

Una vez secretada a la vena porta, la insulina es eliminada y degradada en 50% en hígado, riñón y placenta mediante la acción de insulinasas. Su vida media es de 3 a 5 minutos. La insulina no extraída penetra en la circulación venosa sistémica y se une a su receptor en los lugares de acción que son el **hígado** (incrementa la captación de glucosa y se almacena como glucógeno), el **músculo** (aumenta la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno y proteína) y el **tejido adiposo** (aumenta la captura de glucosa y el almacenamiento de triglicéridos y disminuye la lipólisis).

La cantidad de insulina que se produce a nivel basal es de 20 unidades, bajo el efecto de la administración de carbohidratos se producen otras 30 unidades, **en promedio se producen 50 unidades al día.**

Secreción normal de insulina por el páncreas

La secreción fisiológica de la insulina se produce en dos fases:

1. **La secreción de insulina basal (no estimulada)**, con un periodo de 9 a 14 minutos. El nivel basal de insulina se secreta entre comidas, durante la noche o en ayuno. Este bajo nivel de insulina limita, pero no elimina la producción hepática de glucosa, que es necesaria para el metabolismo cerebral. La pérdida de secreción basal es una de las primeras señales del trastorno de células β en pacientes con diabetes mellitus.
2. **La secreción posprandial** es estimulada por la ingestión de alimentos. Se divide, a su vez, en dos fases, la primera de ellas es la temprana de liberación, misma que se produce dentro de los siguientes 10 minutos después de la digestión. En esta etapa la insulina secretada es la preformada, es decir, la almacenada dentro de los gránulos, y se presenta en la circulación como un pico con una duración de 15 a 30 minutos.

La fase tardía o segunda fase de secreción se debe a la estimulación de la síntesis de insulina en respuesta a la glucosa. Esta secreción tiene como función primordial el uso y almacenamiento de los nutrientes producidos por

los alimentos: glucógeno en el hígado y músculos, triglicéridos en el tejido graso, síntesis de proteínas y producción de energía.

Receptor de insulina

La acción de la insulina se inicia cuando ésta se une a un receptor específico que se encuentra en la superficie de la membrana celular del hígado, músculo o el tejido adiposo.

Estos receptores son glucoproteínas de membrana, formados por dos subunidades, la alfa más grande que se encuentra fuera de la célula y que se encarga de unirse a la hormona, la beta más pequeña contiene una tirosincinasa que se activa después de la unión de insulina provocando su autofosforilación. A nivel de la membrana encontramos un tipo de glucotransportador llamado **GLUT4**. Cuando la insulina se une con su receptor induce un fenómeno llamado fosforilación en la cual el **GLUT4** permite la entrada de glucosa dentro de la célula y, más tarde, se activa el **PPAR-gamma**, un miembro de la familia de los receptores nucleares que se encuentra en el núcleo de la célula que es responsable del metabolismo, almacenamiento y utilización de la glucosa.

Tipos de diabetes mellitus

La diabetes mellitus tiene dos formas clínicas principales: La **diabetes mellitus tipo 1** representa 10% del total de los casos, puede iniciar a cualquier edad, pero casi siempre antes de los 30 años de edad, la mayor parte de los casos comienza alrededor de los 11 o 12 años, y más de 90% se diagnostica antes de los 20 años. **Se debe a un déficit absoluto de insulina, dado por la destrucción de las células beta del páncreas por procesos autoinmunes o idiopáticos**.

La **diabetes mellitus tipo 2** representa la forma más frecuente, 90% de los casos y aparece en el adulto de 40 años de edad o más y en más de la mitad de los casos se relaciona con la obesidad. Se caracteriza por tres alteraciones fisiológicas: **trastorno de la secreción de insulina**, **resistencia periférica a la acción de la insulina** y **producción hepática excesiva de glucosa**.

Cuadro clínico

El cuadro clínico clásico de la diabetes mellitus es derivado de la hiperglucemia, incluye **poliuria**, **polidipsia**, **polifagia**, **pérdida de peso** y **pérdida de la visión**. Cuando los niveles de glucosa en sangre excedan de 180 mg/dl los conductos renales pierden la capacidad de reabsorber la glucosa, y la glucosa es excretada por la orina. La glucosa es un diurético osmótico que produce excreción de agua y sales en grandes cantidades, y se produce la deshidratación celular. La excesiva diuresis acompañada de la pérdida de calorías ocasiona polidipsia, polifagia y fatiga.

Diagnóstico de la diabetes mellitus

El diagnóstico de la diabetes mellitus se basa en la medición única o continua de la concentración de glucosa plasmática (hasta dos veces). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció los siguientes criterios para establecer con precisión el diagnóstico:

1. **Síntomas clásicos** de diabetes más una glucosa plasmática igual o mayor a 200 mg/dl al azar.
2. **Glucosa plasmática** en ayunas igual o mayor a 126 mg/dl en dos ocasiones.
3. Una **cifra de glucosa en ayunas** menor del valor diagnóstico, y una glucemia igual o mayor a 200 mg/dl a las dos horas después de administrar una carga de 75 g de glucosa.

Tratamiento de la diabetes

El tratamiento de la diabetes tiene como objetivo principal conseguir control clínico en pacientes asintomáticos y con peso normal, así como control de laboratorio adecuado; además, disminuir o evitar complicaciones tardías que llevan al enfermo al desarrollo de incapacidad funcional. El tratamiento consta de tres puntos esenciales: **dieta, ejercicio** y **medicamentos**. De estos últimos existen dos tipos: hipoglucemiantes orales e insulina.

Dieta

La dieta está indicada en aquellos que inician con diabetes mellitus asintomática y que permanecen con **glucosa menor a 200 mg/dl por más de un mes**. Los pacientes que responden a la dieta por sí sola son los enfermos con diabetes mellitus tipo 2 obesos, pues son los que tienen resistencia a la acción de la insulina. Al bajar de peso, baja la glucosa y bajan los triglicéridos.

Ejercicio

El ejercicio está recomendado en pacientes que tienen una **glucosa menor de 200 mg/dl**. El ejercicio más reco-

mendado es la **natación** y está indicado **1 a 3 horas después de la comida**. El objetivo del ejercicio es:

1. Aumentar la capacidad de oxigenación.
2. Disminuir la glucosa durante y después del ejercicio.
3. Mejorar la acción de la insulina.
4. Mejorar los niveles de los lípidos.
5. Mejorar el control de la presión arterial.
6. Contribuir a la pérdida de peso.
7. Mejorar la función cardiovascular.
8. Mejorar la calidad de vida.

Hipoglucemiantes orales

Los hipoglucemiantes orales o agentes antidiabéticos se clasifican en:

I. **Fármacos secretagogos:** sulfonilureas y meglitinidas.
II. **Fármacos sensibilizadores:** biguanidas y tiazolidinedionas o glitazonas.
III. **Inhibidores de la absorción de monosacáridos:** inhibidores de alfa-glucosidasas.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas normalizan la glucosa al **estimular la secreción de insulina por la célula β del islote de Langerhans; mediante la inhibición de los canales de potasio, dependientes de ATP, causando despolarización de la membrana**. Esto produce la entrada de calcio, lo cual origina la movilización de los gránulos de insulina a la superficie y facilita la exocitosis. Además, aumentan la fijación de la insulina a sus receptores periféricos y el número de éstos, dando como resultado un incremento en la captación de glucosa por los tejidos. Las sulfonilureas constituyen la alternativa terapéutica más adecuada en el tratamiento de los **diabéticos delgados** y se clasifican en tres generaciones.

Sulfonilureas de primera generación:

- Tolbutamida
- Clorpropamida
- Tolazamida
- Acetohexamida

Sulfonilureas de segunda generación:

- Glibenclamida
- Gliburida
- Glipizida

Sulfonilureas de tercera generación:

- Glimepirida
- Gliquidona
- Glisentida
- Glicazida

Tolbutamida

Es la principal representante de las sulfonilureas de primera generación.

Farmacodinamia

Actúa **estimulando la secreción de insulina en la célula β del islote de Langerhans** y potenciando la acción de la hormona en sus células blanco.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tracto gastrointestinal. Su tiempo de acción dura de 6 a 10 horas. Se une a las proteínas plasmáticas, por lo general con la albúmina. Es metabolizada en el hígado y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La tolbutamida está indicada en pacientes con **diabetes mellitus tipo 2 delgados** que no pueden controlarse de manera exclusiva con dieta, en una etapa inicial de la diabetes y sobre todo en ancianos. La dosis recomendada es de 1 500 a 3 000 mg por día, fraccionada en tres tomas, 15 minutos antes de cada alimento. La tolbutamida se presenta en tabletas de 250 y 500 mg, algunas presentaciones tienen 1 g.

Reacciones adversas

Todos los derivados de sulfonilureas suelen producir efectos colaterales, **hipoglucemia**, irritación de tubo digestivo y manifestarse por: dolor en epigastrio, náuseas, vómito; reacciones alérgicas: urticaria, eritema, edema angioneurótico y, en muy pocas ocasiones, necrólisis epidérmica tóxica; alteraciones hematológicas: agranulocitosis.

Contraindicaciones

No se use la tolbutamida en aquellos pacientes con **diabetes mellitus tipo 1** con cualquier cuadro de descontrol agudo: cetoacidosis diabética, coma diabético y coma hiperosmolar. Además está contraindicada durante el **embarazo** y la **lactancia**.

Clorpropamida

Farmacodinamia

Estimula la secreción de insulina en la célula β del islote de Langerhans.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tubo digestivo. Su vida media es de 36 horas, su tiempo de acción es de 24 a 72 horas. Es metabolizada en el hígado y eliminada a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es un **tratamiento adjunto a la dieta en pacientes con diabetes tipo 2**. Se administra en dosis de 250 a 500 mg diarios, fraccionada en dos tomas. La clorpropamida se presenta en tabletas de 125 y 250 mg.

Reacciones adversas

Las mismas que la tolbutamida.

Contraindicaciones

Las mismas establecidas para la tolbutamida, y de modo particular en pacientes sensibles que desarrollan cuadros de hipoglucemia frecuentes.

Glibenclamida

La glibenclamida pertenece al grupo de las sulfonilureas de segunda generación.

Farmacodinamia

Estimula la secreción de insulina por la célula β del islote de Langerhans.

Farmacocinética

Es prescrita para administrarse por vía oral. Se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Se une en 97% a las proteínas plasmáticas. Es metabolizada en el hígado y eliminada por la orina y bilis.

Indicación, dosis y presentación

Se indica sobre todo en **diabéticos que no se controlan sólo con dieta o con fallas a los hipoglucemiantes orales de primera generación**. La dosis que se maneja es de 15 a 30 mg diarios, fraccionada en tres tomas. Este medicamento se presenta en tabletas de 2.5 mg en combinación con biguanidas o tabletas de 5 mg sola.

Reacciones adversas

Las mismas que en los medicamentos anteriores.

Contraindicaciones

Está contraindicado en **diabetes tipo 1**, coma diabético, cetoacidosis, insuficiencia renal o hepática, **embarazo** y **lactancia**.

Glipizida

Farmacodinamia

Estimula la liberación de insulina por las células β del páncreas. Potencia el efecto de la insulina por incremento del número de receptores de la insulina.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, es absorbida con rapidez en el tubo digestivo, tiene una vida media de 2 a 4 horas. Su tiempo de acción es de 16 a 24 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 98%. Es metabolizada en el hígado y eliminada en orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en **diabéticos que no responden a las sulfonilureas de primera generación.** Debe administrarse 15 minutos antes de los alimentos o dosis única antes del desayuno. La dosis recomendada es de 10 a 40 mg diarios. Se presenta en tabletas de 5 y 10 mg.

Contraindicaciones

La administración de la glipizida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al compuesto, **cetoacidosis diabética**, disfunción tiroidea, **embarazo** y **lactancia**.

Glimepirida

Es la **sulfonilurea más potente**, así como el prototipo de las sulfonilureas de tercera generación.

Farmacodinamia

La glimepirida disminuye la concentración de glucosa en sangre al **estimular la liberación de insulina por las células β pancreáticas**. Este efecto se debe por lo normal a que aumenta la respuesta de las células β pancreáticas ante el estímulo de la glucosa fisiológica.

Farmacocinética

Es de administración oral y se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan des-

pués de 2.5 horas. Se une con las proteínas plasmáticas en 99%. Atraviesa la barrera placentaria. Es metabolizada en el hígado y eliminada en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

La glimepirida se utiliza en el tratamiento de **diabetes mellitus tipo 2**, cuando la concentración de glucosa en sangre no puede controlarse en forma adecuada sólo con dieta, ejercicio físico y disminución de peso. La dosis usual es de 1 mg al día. Si es necesario, la dosis diaria puede ser aumentada en intervalos de 1 a 2 semanas hasta 8 mg.

La dosis usual en pacientes con diabetes bien controlada es de 1 a 4 mg diarios. El fármaco se presenta en tabletas de 1, 2, 3 y 4 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones informadas con mayor frecuencia incluyen **hipoglucemia**, deficiencia visual al inicio del tratamiento, síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómito, sensación de plenitud en el epigastrio y dolor abdominal. También pueden presentarse otros efectos adversos menos frecuentes como reacciones alérgicas o seudoalérgicas, por ejemplo *rash* o picazón.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en pacientes hipersensibles al compuesto o a otras sulfonilureas, durante el **embarazo** y **lactancia**.

Meglitinidas

Pertenecen a un nuevo grupo de agentes orales secretagogos de insulina. Son análogos de la meglitinida que **estimulan la secreción de insulina a través de la inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP de la membrana citoplasmática de las células** β. Actualmente existen en el mercado dos tipos de meglitinidas: la **repaglinida** y la **nateglinida**.

La repaglinida es un derivado del ácido benzoico. Ha sido la primera que se ha utilizado en la clínica. En tanto que la nateglinida es un derivado de la D-fenilalanina.

Las meglitinidas **estimulan la secreción de insulina sólo en presencia de glucosa exógena**, por lo cual se consideran ideales para satisfacer los requerimientos fisiológicos de insulina en el momento de cada comida.

El comienzo de acción es rápido y su duración es breve controlando los picos posprandiales observados en los diabéticos tipo 2 después de la ingestión de alimentos. Su uso es exclusivamente **preprandial**.

Farmacodinamia

Las meglitinidas **se unen a los receptores de sulfonilurea de la membrana celular que conduce al cierre de los canales de potasio sensibles a ATP**. Esto produce una despolarización de la célula y una activación de los canales de calcio promoviendo la entrada de calcio en las células y secreción de insulina.

Farmacocinética

Se administran por vía oral, su absorción es rápida en el tubo digestivo, 15 minutos más tarde. Su duración de acción es de 3 a 4 horas. Son metabolizadas en el hígado y eliminadas en 80% por la orina y el resto por vía fecal.

Indicación, dosis y presentación

Las meglitinidas se utilizan en pacientes con **hiperglucemia posprandial**. La dosis recomendada de repaglinida es de 0.5 a 4 mg con cada alimento, y la dosis máxima al día es de 16 mg.

La nateglinida se usa a dosis de 120 mg con cada alimento, y la dosis máxima al día es de 720 mg. La repaglinida se presenta en tabletas de 0.5, 1 y 2 mg, en tanto que la nateglinida está disponible en tabletas de 120 mg.

Reacciones adversas

Las más frecuentes observadas son **hipoglucemia**, **aumento de peso**, reacciones alérgicas (prurito, erupción cutánea y urticaria), alteraciones gastrointestinales y trastornos hematológicos muy raros.

Contraindicaciones

Está contraindicada durante el **embarazo** y la **lactancia**, alergia o hipersensibilidad a repaglinida o nateglinida y en caso de insuficiencia hepática o renal.

Biguanidas

Las biguanidas son fármacos que **no causan liberación de insulina, no producen hipoglucemia. Aumentan la acción de la insulina en los tejidos periféricos**. Son derivados de la guanidina, y fueron introducidas para el tratamiento de la diabetes tipo 2 durante el decenio de 1950-1959.

Constituyen la **alternativa terapéutica más adecuada en individuos obesos con diabetes**. En este grupo se conocen tres medicamentos: **metformina, fenformina** y

buformina. La buformina fue suprimida del mercado y la fenformina ha caído en desuso.

Metformina

La metformina es el prototipo de las biguanidas.

Farmacodinamia

No estimula la secreción de insulina. Baja la producción hepática de glucosa. Disminuye la absorción gastrointestinal de glucosa. Aumenta la captación de glucosa, mediada por insulina en el músculo. Tiene una probable activación de los receptores de insulina e incremento en los transportadores de glucosa GLUT4.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tubo digestivo. Su vida media es de 2 a 3 horas. No se une a proteínas plasmáticas. No se metaboliza y es eliminada sin ningún cambio a través de los riñones.

Indicación, dosis y presentación

Es prescrita en forma conjunta a la dieta, en **obesos con diabetes mellitus tipo 2**. Es útil en el **tratamiento de ovario poliquístico**, disminuye los andrógenos séricos y restablece la ovulación y los ciclos menstruales normales.

La dosis es de 1 000 a 2 000 mg diarios fraccionada en tres tomas. El medicamento se presenta en tabletas de 500 y 850 mg.

Reacciones adversas

Al igual que los derivados de sulfonilureas, la metformina produce irritación del tubo digestivo, dolor en epigastrio, náuseas, **vómito** y **diarrea**; la acidosis láctica es una posibilidad muy rara con el uso de metformina.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad, **insuficiencia renal o hepática grave**, existe controversia por su uso durante el embarazo y la lactancia.

Tiazolidinedionas o glitazonas

Las glitazonas son una nueva familia de fármacos insulina-sensibilizadores introducidos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Son los que **disminuyen la resistencia periférica a la insulina**. Los medicamentos que se encuentran disponibles para su uso clínico son la **pioglitazona** y la **rosiglitazona**.

Farmacodinamia

Las glitazonas normalizan la glucosa plasmática por estos mecanismos:

- Sensibilizan los tejidos periféricos a la acción de la insulina.
- Disminuyen la producción hepática de glucosa.
- Ocasionan mayor expresión del transportador de glucosa (GLUT1 y GLUT2) y aumentan la captación de la misma.
- Reducen los niveles de ácidos grasos libres.
- Estimulan los receptores llamados receptores activadores de la proliferación de peroxisomas de la superficie nuclear (PPAR).
- Hoy día se han identificado tres subtipos de PPAR, alfa, beta y gamma, las glitazonas se unen a los receptores gamma.
- Por último, disminuyen principalmente las glucemias de ayunas y la HbA1c y en menor medida las glucemias posprandiales, no producen hipoglucemias.

Farmacocinética

Las glitazonas se administran por vía oral y tienen una rápida absorción. Además, tienen una alta unión a proteínas plasmáticas y un bajo volumen de distribución. Su vida media es de 4 a 6 horas. Se metabolizan a nivel hepático por *N*-desmetilación e hidroxilación aromática seguido por un proceso de conjugación. La principal ruta de eliminación es a través de sus metabolitos, los cuales se eliminan en 65% por orina, y 25% es excretado por la bilis.

La pioglitazona en particular **aumenta el metabolismo de los fármacos por inducción del citocromo P-450, y disminuye las concentraciones séricas de los anticonceptivos orales y la ciclosporina**.

Indicación, dosis y presentación

El principal empleo de las glitazonas corresponde a los **pacientes con diabetes mellitus tipo 2 obesos insulinorresistentes**, a quienes les será imposible normalizarse con medidas no farmacológicas e incluso para aquellos que presentan intolerancia digestiva a la metformina.

La rosiglitazona se presenta en comprimidos de 4 y 8 mg. Se recomienda iniciar con 4 mg una vez al día e incrementar a 8 mg si es necesario en 1 a 2 tomas al día con o sin alimentos.

La pioglitazona se presenta en comprimidos de 15 y 30 mg. La dosis usual es de 15 a 30 mg al día, la dosis máxima es de 45 mg al día. Las glitazonas alcanzan su **acción máxima a las 6 a 8 semanas de iniciado el tratamiento**.

Reacciones adversas

La principal reacción a tomar en cuenta es el **daño hepático**. La ganancia de peso es muy rara, sólo cuando se combinan con una sulfonilurea o insulina.

Contraindicaciones

Se puede presentar una disminución de los niveles plasmáticos de hemoglobina de 3 a 4%, por lo que las glitazonas están contraindicadas en la **insuficiencia cardiaca congestiva** e **insuficiencia hepática**.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

La mayor parte de los carbohidratos que se ingieren están en forma de almidón, el cual es hidrolizado por la acción de la amilasa salival y pancreática, formando olisacáridos y más tarde disacáridos. Los **disacáridos** (maltosa, lactosa y sacarosa) son degradados a **monosacáridos** (glucosa, galactosa y fructosa) por la acción de las **beta-galactosidasas** y **alfa-glucosidasas** que se encuentran en el borde en cepillo de los enterocitos del yeyuno.

Este grupo inhibe las enzimas intestinales que intervienen en la degradación de disacáridos como la maltosa, maltotriosa, sacarosa y otros, lo que retrasa la absorción de los carbohidratos y la elevación posprandial de la glucosa. Se conocen como inhibidores de las alfa-glucosidasas a la acarbosa y miglitol.

Acarbosa

La acarbosa es el prototipo del grupo.

Farmacodinamia

Es un **inhibidor competitivo de las alfa-glucosidasas** en el borde en cepillo de las células intestinales, por lo que retrasa la absorción de la glucosa.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de una hora. Es metabolizada de manera exclusiva en el tubo digestivo y eliminada en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Está indicada en aquellos con **diabetes mellitus tipo 2 como terapia primaria; principalmente en combinación con hipoglucemiantes orales e insulina**. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día con incremento gradual hasta 100 mg tres veces al día. Debe administrarse con el primer bocado de alimento ingerido. El fármaco se presenta en tabletas de 50 y 100 mg.

Reacciones adversas

El principal efecto es la **flatulencia** y **distensión abdominal en 30 a 75% de los casos**, de forma ocasional diarrea y menos frecuente dolor abdominal debido a que los disacáridos no degradados permanecen en la luz del intestino y retienen líquido osmóticamente.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en pacientes que presentan hipersensibilidad al compuesto, menores de 18 años de edad; no se recomienda como terapia única en diabetes mellitus tipo 1, en aquellos con alteraciones gastrointestinales, así como en embarazo y lactancia, y enfermos con obstrucción intestinal.

Fármacos con actividad incretinas

Análogos de GLP-1 e inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4).

Se ha demostrado que la ingestión oral de glucosa libera más cantidad de insulina que su administración por vía intravenosa; a partir de esto se estableció el concepto de **incretinas**. Hoy día, bajo el término de incretinas se agrupan diversas hormonas, las predominantes son el GLP-1 (péptido relacionado al glucagon tipo 1) y el GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa). Estas hormonas son las que provocan 50% de la secreción de insulina por el páncreas.

El GLP-1 es secretado por las células L, localizadas en el íleon y el colon, tras el estímulo de nutrientes como los carbohidratos y las grasas; circula en plasma. Más tarde es degradado por la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4), por lo que tan sólo 25% alcanza el territorio portal.

El efecto incretinas puede elevarse de dos formas: mediante un análogo de GLP-1, o inhibir a la enzima que desactiva a las incretinas mediante lo que se llama inhibidores de DPP-4. En el mercado existen dos análo-

gos de GLP-1: **exenatida** y **liraglutida**, y tres inhibidores de DPP-4: **sitagliptina, vildagliptina** y **saxagliptina**.

Exenatida

Es un fármaco recién introducido en el mercado. Es el **prototipo** de los análogos de GLP-1 y tiene una homología de 53% con los aminoácidos de GLP-1 humano.

Farmacodinamia

Activa el receptor de GLP-1, produce incremento en la síntesis de insulina. Además disminuye las concentraciones de glucagon sérico durante periodos de hiperglucemia. Baja la velocidad del vaciamiento gástrico. También reduce la ingesta de alimentos.

Farmacocinética

La exenatida se aplica en inyección subcutánea en el abdomen, muslo o brazo, por lo general antes de los alimentos. Se absorbe con rapidez y alcanza sus concentraciones plasmáticas después de 2 horas. Es eliminada en su mayor parte por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La exenatida se usa en el **tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2**. La dosis inicial es de 5 mcg dos veces al día, una hora antes del desayuno y la cena. De acuerdo a la respuesta clínica, se puede elevar a 10 mcg dos veces al día. El fármaco se encuentra disponible en jeringa prellenada de 5 o 10 mcg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son **náuseas, vómito**, diarrea, mareos, cefalea, irritación gástrica y nerviosismo. Se han comunicado casos de pancreatitis relacionadas con el uso de la exenatida.

Contraindicaciones

La administración de la exenatida está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4

Son un nuevo grupo de medicamentos empleados en el **tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2** que estimulan la secreción de insulina. Éste está conformado por **sitagliptina, vildagliptina** y **saxagliptina**.

Sitagliptina

Es el prototipo de los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4.

Farmacodinamia

Aumenta los niveles de GLP-1 y GIP, con lo que se regulan de forma fisiológica las concentraciones de glucosa en la sangre al incrementar la respuesta insulínica de las células β pancreáticas y al inhibir la secreción de glucagon de las células α pancreáticas.

Farmacocinética

La sitagliptina se administra por vía oral, se absorbe en el intestino delgado. Se metaboliza en el hígado y se elimina por medio de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La sitagliptina está autorizada para el **tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2** como monoterapia o en combinación con otros medicamentos. La dosis usual es de 100 mg diarios. El fármaco se presenta en tabletas de 100 mg o en tabletas de 50 mg combinadas con metformina.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales informados por lo regular son **gastrointestinales**: dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea.

Contraindicación

Está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Vildagliptina

Farmacodinamia

Inhibe la actividad de la enzima dipeptidil-peptidasa-4, elevando los niveles endógenos posprandiales y en ayunas de las incretinas (GLP-1 y GIP).

Farmacocinética

La vidagliptina se administra por vía oral y se absorbe en el intestino delgado. Se metaboliza en el hígado. Se elimina a través de la orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Se usa para el **tratamiento de sujetos con diabetes mellitus tipo 2**. La dosis usual es de 50 mg 1 a 2 veces al día. Se presenta en tabletas de 50 mg y suele estar acompañada por una biguanida.

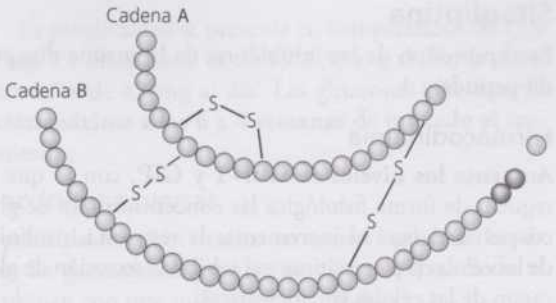

Figura 16-3. Cadenas A y B de la insulina.

Reacciones adversas

Se han observado pocos efectos atribuibles al uso de la vidagliptina, los más informados son mareo y cefalea.

Contraindicación

Está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Insulina

La insulina es una hormona polipeptídica producida por las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas y contiene 51 aminoácidos. Está formada por dos cadenas, A y B, unidas por dos puentes disulfuro que conectan A7 a B7 y A20 a B19. Un tercer puente disulfuro une los aminoácidos 6 y 11 de la cadena A.

La cadena A contiene 21 aminoácidos mientras la cadena B tiene 30 (figura 16-3). Es una hormona esencial para el crecimiento somático y el desarrollo motriz, además de la regulación del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.

Origen de la insulina

Las preparaciones de insulina se clasifican por su origen en bovina, porcina y humana. Hoy día sólo existen insulinas humanas que se elaboran en laboratorios especializados de ingeniería genética, por medio de la técnica de DNA recombinante. En el proceso de DNA recombinante se sintetiza el gen de la insulina o del precursor, la proinsulina y se inserta en una bacteria o en una levadura (*E. coli* o *Bacillus subtilis*) que reconocen como propios a esos genes e inducen la producción de proinsulina, de la cual se obtienen insulina y péptido C (figura 16-4).

Tipos de insulina

Se clasifican de acuerdo con su velocidad de absorción y tiempos de acción en:

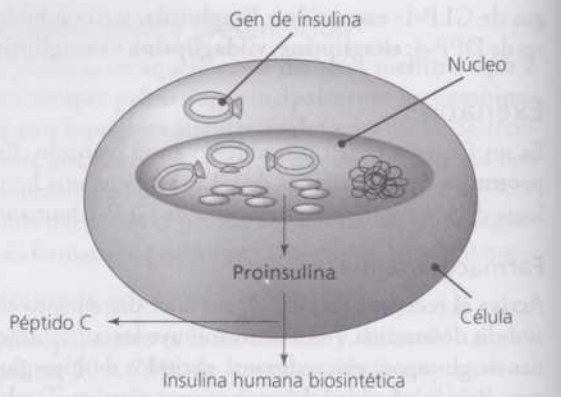

Figura 16-4. Biotecnología DNA recombinante.

- Insulina de acción ultracorta o ultrarrápida (Lispro o Aspart).
- Insulina de acción rápida o corta R.
- Insulina de acción intermedia (NPH "N" y lenta "L").
- Insulina de acción prolongada (ultralenta y ultralarga).

Insulinas de acción ultracorta

La insulina Lispro consiste en la inversión de la secuencia de aminoácidos localizados en las posiciones 28 y 29 de la cadena B. Es decir, la prolina en la posición B28 es movida a la B29, y la lisina en la posición B29 es movida a la B28.

La insulina Aspart resulta de la sustitución de prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena B en la molécula de insulina (figura 16-5).

Tales modificaciones en la secuencia le proporcionan una mayor velocidad de absorción a partir del tejido graso subcutáneo. **El inicio de acción de la insulina Lispro es de 0 a 15 minutos y alcanza un pico máximo de 30 a 80 minutos. Su acción termina después de 3 a 5 horas.**

Las insulinas ultracortas se encuentran en solución, por lo que su apariencia es cristalina, se pueden utilizar vía subcutánea. Es posible inyectarlas de inmediato antes o incluso después de las comidas, lo que proporciona ciertas ventajas sobre la insulina regular como son:

- Mejor control posprandial.
- Menor riesgo de hipoglucemia posprandial y nocturna.

- Gran conveniencia para el paciente por su aplicación más cercana a la hora de la ingesta de alimentos.
- Mejor control glucémico en aquellos que reciben tratamiento con infusión subcutánea continua.
- Tratamiento de la resistencia a la insulina humana regular mediada por anticuerpos.

Su principal desventaja es la menor duración de su acción con respecto a otras insulinas y la necesidad, por ello, de aumentar el número de aplicaciones o dosis de insulina intermedia.

Insulina de acción rápida

Contiene zinc, es cristalina, soluble. Es la **única insulina que puede administrarse por vía intravenosa**, la cual actúa de inmediato. Cuando se administra por vía subcutánea su acción inicia dentro de los 30 a 60 minutos, alcanza su pico dentro de un periodo de 2 a 4 horas después de la inyección y es efectiva por alrededor de 6 a 8 horas, de modo que no reproduce el patrón secretor fisiológico de la insulina en respuesta a los alimentos.

La insulina de acción rápida administrada por vía subcutánea tiene un inicio de acción más tardío, y una duración más prolongada en comparación a lo que ocurre en condiciones fisiológicas. Se recomienda utilizarla 30 minutos antes de la ingesta.

El objetivo de utilizar la insulina R es evitar la hiperglucemia posprandial, así como controlarla lo más pronto posible. Cuando se mezcla con insulina N, la R debe ser cargada en la jeringa primero para evitar que el frasco se contamine con la N.

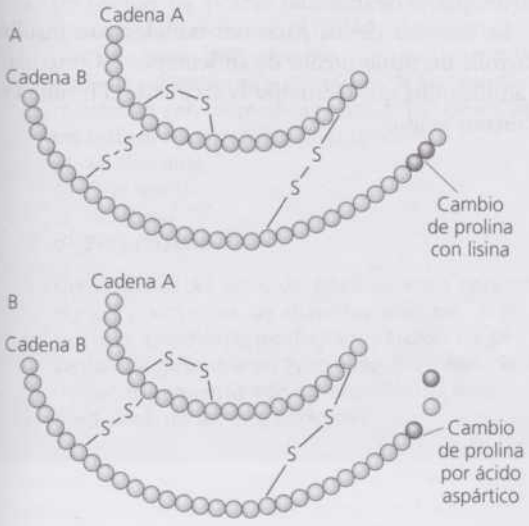

Figura 16-5. Insulina Lispro (A) e insulina Aspart (B).

Figura 16-6. Fórmula estructural de la insulina glargina.

La combinación de R y N reduce el número de inyecciones al día, y permite un mejor control de la glucemia antes, durante y después de los alimentos.

Insulinas de acción intermedia

En este grupo, hay dos insulinas de uso habitual: la NPH y la lenta. La farmacodinamia de ambas es semejante. Alcanzan el torrente sanguíneo de 1 a 2 horas después de haber sido inyectada. Su pico se produce 6 a 12 horas más tarde y es efectiva durante 18 a 24 horas.

La N puede mezclarse en la misma jeringa con la R sin ningún problema, la L causa retardo significativo en el inicio y pico de acción de la R.

Insulina de acción prolongada o ultralarga (glargina)

Es el primer y único análogo de la insulina que proporciona 24 horas de control de la glucosa con administración una vez al día, cuya acción dura todo el día y la noche siguiente. Está indicada en el tratamiento de pacientes tanto con diabetes tipo 1 como tipo 2 quienes requieren tratamiento con una insulina basal. Difiere de la insulina humana en cuanto a que el aminoácido asparagina en la posición A21 es sustituido por glicina y se añaden dos argininas a la porción terminal de la cadena B. Se le agregan 30 mg/ml de zinc para facilitar su cristalización en el tejido subcutáneo y favorecer el retardo de su absorción (figura 16-6).

Indicación de la insulina

La insulina debe emplearse en pacientes con **diabetes mellitus tipo 1** (por lo regular en niños y jóvenes), en aquellos con **diabetes mellitus tipo 2** que no responden

de manera adecuada a la dieta e hipoglucemiantes orales. Además, está indicada en la **diabetes gestacional** y en las complicaciones relacionadas a la diabetes: **cetòacidosis diabética, coma diabético** y en los **diabéticos posoperados**.

Reacciones adversas a la insulina

Las reacciones a la insulina incluyen hipoglucemia, lipodistrofia, lipohipertrofia, reacciones locales, reacciones sistémicas y resistencia.

Hipoglucemia

Es la complicación más común del tratamiento con insulina. Puede originarse por retraso en la toma de un alimento, ejercicio físico inusual o dosis de insulina demasiado grande para las necesidades inmediatas del paciente.

Lipodistrofia

La lipodistrofia es una depresión en la piel a consecuencia de la pérdida de tejido celular subcutáneo en el sitio de la inyección de la insulina sobre todo en niños y adolescentes. Se cree que quizá se deba a una reacción inmunológica. Además, mejora con el cambio a otra forma de insulina más purificada.

Lipohipertrofia

Es la acumulación de tejido graso en el sitio de inyección. Esto resulta fácil de evitar, cambiando el sitio de inyección cada semana o máximo cada 15 días dejando aproximadamente 3.5 cm entre cada inyección y no reutilizar el material de inyección (agujas y jeringas).

Reacciones locales

Constituyen, por mucho, las más frecuentes de las reacciones adversas a la insulina, ocurren entre 5 a 15% de los pacientes tratados con insulina. Se producen de 1 a 4 semanas de la iniciación del tratamiento. Consisten en eritema, induración y prurito en el sitio de la inyección. Quizá aparezcan de forma inmediata (en cuestión de unos minutos) o de forma tardía (después de 4 horas o más). En general las reacciones son leves y casi siempre desaparecen en 3 a 4 semanas, a pesar de continuar con el tratamiento.

Reacciones sistémicas

Las reacciones sistémicas son relativamente raras; muy por debajo de 0.1% de los pacientes que reciben insulina. En general se trata de aquellos que habían suspendido el tratamiento con insulina hace tiempo, quienes al reiniciar el tratamiento, comienzan a presentar reacciones locales, que en lugar de ir disminuyendo de intensidad con las siguientes dosis, cada vez se tornan más severas para, por último, acompañarse de una reacción sistémica (urticaria, angioedema, edema laríngeo, sibilancias y choque).

Resistencia

Se habla de resistencia a la insulina cuando el enfermo presenta una respuesta metabólica a la insulina menor de la esperada. Desde el punto de vista clínico, el paciente debe requerir más de 200 unidades al día de insulina. Las causas de resistencia pueden ser no inmunológicas (obesidad, estrés, infección, embarazo) o inmunológicas (por anticuerpos antiinsulina de alta afinidad, anticuerpos antirreceptores de insulina).

La mayoría de los pacientes tratados con insulina desarrolla un título menor de anticuerpos IgG circulantes antiinsulina que neutraliza la acción de la insulina en un menor grado.

Autoevaluación

1. Una mujer de 52 años de edad ha sido diagnosticada con diabetes mellitus hace tres meses. Después de completar un programa educativo sobre nutrición y ejercicios, aún pesa 104 kg y tiene glucemia en ayunas de 205 mg/dl. ¿Cuál de los siguientes es el mejor tratamiento para ella?
   a) Intensificar el programa de nutrición y ejercicios.
   b) Iniciar tratamiento con insulina.
   c) Iniciar tratamiento con glimepirida.
   d) Iniciar monoterapia con metformina.

2. Un varón de 65 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus de larga evolución ha sido tratado con varios hipoglucemiantes orales sin control satisfactorio de su glucemia. Acude a consulta externa de endocrinología y se le cataloga como paciente diabético con resistencia periférica a la acción de la insulina. ¿Cuál de los siguientes sería el tratamiento más adecuado para este paciente?
   a) Glibenclamida.
   b) Acarbosa.
   c) Repaglinida.
   d) Pioglitazona.

3. ¿Qué efecto secundario importante debe advertirse al paciente del numeral anterior por el uso del medicamento?
   a) Hipoglucemia.
   b) Daño hepático.
   c) Distensión abdominal.
   d) Diarrea.

4. Un hombre de 45 años de edad con diabetes tipo 2 de cinco años de evolución es llevado al servicio de urgencias por presentar síntomas que incluyen sudación, mareo, palpitaciones y temblores. Si estos síntomas se relacionan con un medicamento, ¿cuál de los siguientes sería el agente causal más probable?
   a) Metformina.
   b) Glimepirida.
   c) Acarbosa.
   d) Pioglitazona.

5. Un varón de 47 años de edad acude a consulta con signos y síntomas de diabetes mellitus, entre ellos poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Presenta una glucemia en ayunas de 250 mg/dl. Se decide iniciar tratamiento con glimepirida. ¿Cómo actúa el medicamento en este paciente?
   a) Inhibición de la bomba (Na^+/K^+-ATPasa).
   b) Activación de los canales rápidos de sodio.
   c) Activación del intercambio sodio-calcio.
   d) Inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP

6. ¿Cuál de las siguientes reacciones adversas del medicamento debe advertírsele al paciente del inciso anterior?
   a) Somnolencia.
   b) Cefalea.
   c) Hipoglucemia.
   d) Diarrea.

7. Un hombre de 55 años de edad con un peso de 103 kg acude al servicio de urgencias, pues presenta poliuria y polidipsia. También presenta glucemia en ayuno de 190 mg/dl. ¿Cuál de los siguientes fármacos es la alternativa terapéutica más adecuada?
   a) Acarbosa.
   b) Glibenclamida.
   c) Repaglinida.
   d) Metformina.

8. ¿Cuál de los siguientes es el efecto colateral más frecuente relacionado con el medicamento administrado en el caso mencionado en el numeral anterior?
   a) Hipoglucemia.
   b) Aumento de peso.
   c) Daño hepático.
   d) Diarrea.

9. Un paciente masculino de 60 años de edad con diabetes mellitus de larga evolución llega al servicio de urgencias afectado de poliuria, polidipsia y alteración en el estado de la conciencia. Sus exámenes de laboratorio informan glucosa de 900 mg/dl. ¿Cuál de los siguientes debe ser el manejo más adecuado en el paciente?
   a) Insulina.
   b) Pioglitazona.
   c) Metformina.
   d) Glimepirida.

10. ¿Cuál de los siguientes tipos de insulina puede ser administrado por vía intravenosa?
    a) Insulina de acción rápida.
    b) Insulina de acción intermedia.
    c) Insulina de acción prolongada.
    d) Insulina de acción ultracorta.

Capítulo 17 Fármacos hipolipemiantes

Los **lípidos** comprenden a un grupo de sustancias que forman parte de los alimentos de origen animal y vegetal, incluyen al colesterol, los triglicéridos, los ácidos grasos y otras sustancias que no son solubles en agua. Los dos lípidos de mayor importancia en el organismo son el colesterol y los triglicéridos.

El **colesterol** es un producto químico suave como la grasa que circula por la sangre y que participa en muchos procesos del organismo. Actúa en la fabricación o síntesis de algunas hormonas sexuales o esteroides. Es necesario para la digestión de las grasas e interviene en la formación de ácidos biliares. En la piel, por la acción de los rayos solares, el colesterol se transforma en vitamina D. Por último, forma parte de todas las membranas celulares del organismo.

Sus dos principales fuentes son el hígado y la dieta. En el hígado se produce a diario 1 g de colesterol y por la dieta un varón adulto consume unos 270 mg. La fuente más importante de colesterol son todos los productos animales: yema de huevo, carne de cerdo, res, pescado, mariscos, leche entera así como todos sus derivados. Las grasas de la dieta pueden ser clasificadas como **saturadas, monoinsaturadas** o **poliinsaturadas**. Las primeras son aportadas a la dieta por aquellos alimentos de origen animal; las segundas incluyen aceites de canola, oliva y maní; las últimas incluyen los aceites vegetales en general y los de pescado.

Los trastornos del metabolismo de los lípidos y el hábito de alimentación basado en dietas ricas en grasas saturadas aunado a una deficiente actividad física constituyen un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Por ello los continuos avances en la comprensión y el tratamiento de las dislipidemias hacen que los profesionales de salud se actualicen en función de su prevención y en el adecuado manejo terapéutico.

Los lípidos son insolubles en plasma y suero, es necesario que se conjuguen con proteínas altamente polares para que sea posible su transportación en el organismo, de esa manera se forman las lipoproteínas (figura 17-1).

Una vez que los lípidos han sido absorbidos en el intestino, se combinan en el plasma sanguíneo con cadenas de polipéptidos para producir una familia de lipoproteínas distinta, las que son clasificadas en función de su densidad, determinada mediante centrifugación.

Se entiende como **dislipidemia** a la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos o ambos, debido a alteraciones metabólicas que condicionan una producción acelerada o un retardo en el catabolismo de las lipoproteínas que transportan en el plasma colesterol y triglicéridos.

El incremento excesivo de las lipoproteínas en la sangre eleva el riesgo de aterosclerosis y, por tanto, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y pancreatitis aguda.

Las lipoproteínas plasmáticas son partículas formadas por fosfolípidos, triglicéridos, colesterol libre, proteí-

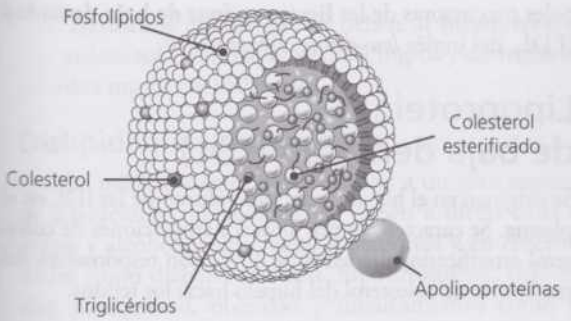

Figura 17-1. Estructura de las lipoproteínas.

nas, un núcleo que contiene en mayor proporción ésteres de colesterol y apolipoproteínas que están agrupadas en A, C, E, B-48 y B-100. Las apolipoproteínas son componentes estructurales de las lipoproteínas plasmáticas, además de cumplir con la función de transporte, tienen otras muy importantes, como la activación de las distintas enzimas y la interacción de las lipoproteínas con sus receptores específicos en las superficies celulares.

Existen dos vías de transporte de lípidos, una exógena que representa la transportación de triglicéridos y colesterol que se absorben en el intestino delgado. Una vez absorbidos por el enterocito, los productos de degradación de los lípidos de la dieta se utilizan para resintetizar triglicéridos, fosfoglicéridos y ésteres de colesterol en el retículo endoplásmico. Estos lípidos neoformados, junto con una escasa proporción de proteínas, originan partículas denominadas quilomicrones nacientes que son secretadas hacia la circulación linfática. Cuando los quilomicrones se vuelcan en el torrente sanguíneo, comienzan a interactuar con otras lipoproteínas, y sus lípidos son sustratos de diferentes sistemas enzimáticos que degradan 90% de los triglicéridos transportados. Se transforman entonces en una lipoproteína muy rica en colesterol esterificado, el quilomicrón remanente, que es internalizado en el hígado por receptores específicos. Ésta es la vía por la cual el colesterol de la dieta llega al hígado (figura 17-2).

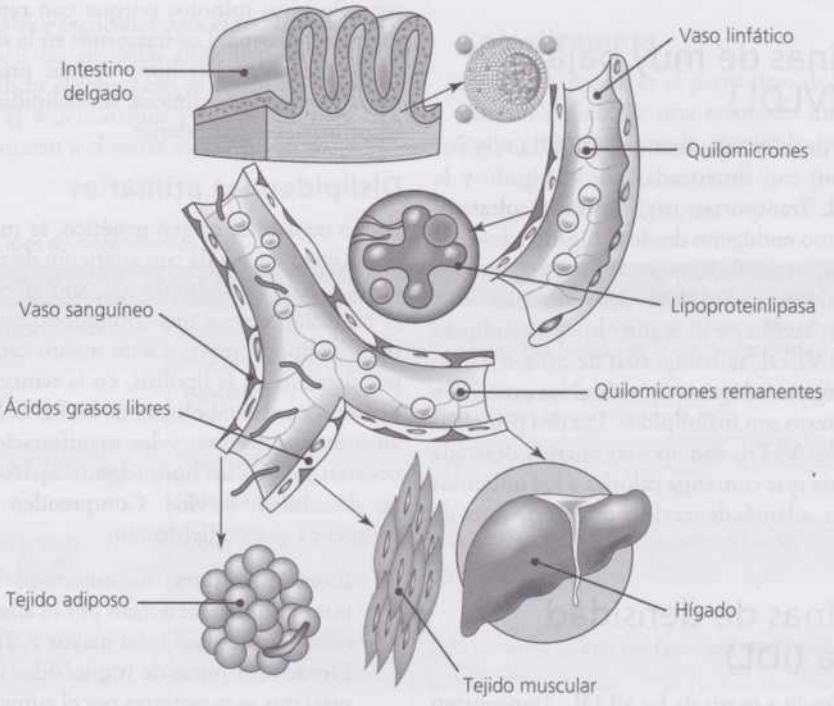

Figura 17-2. Transporte y metabolismo exógeno de los lípidos.

La otra vía es la endógena que transporta lípidos del hígado, tejido adiposo y otros sitios. De acuerdo con su densidad las lipoproteínas se clasifican en cinco tipos:

1. Quilomicrones.
2. Lipoproteínas de muy baja densidad.
3. Lipoproteínas de densidad intermedia.
4. Lipoproteínas de baja densidad.
5. Lipoproteínas de alta densidad.

Quilomicrones

Son las lipoproteínas de mayor tamaño, los quilomicrones nacientes liberados por el enterocito se componen de casi 90% de triglicéridos de origen exógeno, alrededor de 10% de fosfolípidos y colesterol, así como una pequeña proporción de apolipoproteínas. Son los encargados de transportar triglicéridos y colesterol exógeno, es decir, de la dieta al hígado y a los tejidos periféricos (músculo, tejido graso).

El colesterol va al hígado y los triglicéridos a los tejidos periféricos. Se forman en la mucosa del intestino delgado a partir de triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles de la dieta.

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoproteins*) son sintetizadas por el hígado y la mucosa intestinal. Transportan triglicéridos y colesterol tanto exógeno como endógeno desde el hígado a los tejidos periféricos. En la periferia se convierten en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate density lipoproteins*) por la acción de la enzima lipoproteinlipasa del endotelio, las VLDL se componen de 50 a 65% de triglicéridos de origen endógeno, aproximadamente 20% de colesterol y el resto son fosfolípidos. Las dos principales funciones de las VLDL son aportar energía derivada de cualquier fuente que contenga calorías a los músculos estriado y adiposo, además de servir como precursores de las IDL.

Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

Se originan en hígado a partir de las VLDL. Transportan 45% de colesterol y 35% de triglicéridos, son las principales precursoras de las **lipoproteínas de baja densidad** (LDL, del inglés *low density lipoproteins*).

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Se originan en el hígado y del catabolismo de las IDL en el plasma. Se caracterizan por altas concentraciones de colesterol esterificado, alrededor de 45%. Son responsables del transporte de colesterol del hígado hacia los tejidos.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés *high density lipoproteins*) son sintetizadas en intestino e hígado, son las principales responsables del transporte reverso del colesterol desde los tejidos hacia el hígado, es decir, limpian de colesterol a los distintos tejidos. De ahí su función positiva en el metabolismo de los lípidos. Están compuestas por colesterol y proteínas.

La vida media de las LDL y de las HDL es de dos días. La de los quilomicrones y VLDL, en cambio es de tan sólo unos minutos porque con rapidez se transforman en el plasma. Los trastornos en la síntesis, función o de limpieza de estas lipoproteínas producen dislipidemias. En términos clínicos, las dislipidemias se clasifican en primarias o secundarias.

Dislipidemias primarias

Por lo regular de origen genético, se manifiestan a temprana edad de la vida con aparición de enfermedad coronaria o xantomas tendinosos. Son afecciones en las que la mutación lleva a una sobreproducción de uno de los tipos de lipoproteínas o a un menor catabolismo de ellas por defectos en la lipólisis, en la remoción de los remanentes o en el catabolismo de las LDL. Su transmisión es autosómica recesiva, y las manifestaciones clínicas que ocurren sólo en los homocigotos aparecen en las primeras décadas de la vida. Comprenden una variedad de trastornos que se dividen en:

1. Elevaciones puras de colesterol (hipercolesterolemia) que se caracterizan por el alza en la concentración de colesterol total mayor a 200 mg/dl.
2. Elevaciones puras de triglicéridos (hipertrigliceridemia) que se caracteriza por el aumento en la concentración de triglicéridos mayor de 150 mg/dl.

3. Trastornos mixtos que se deben al incremento de colesterol total mayor de 200 mg/dl y de triglicéridos mayor de 150 mg/dl.

Dislipidemias secundarias

Son las más frecuentes y acompañan a un gran espectro de alteraciones metabólicas. Se deben a dietas ricas en grasas y alcohol, en pacientes sedentarios y en enfermedades como diabetes mellitus, hipotiroidismo, nefropatías; tabaquismo, obesidad y medicamentos como las tiazidas y los betabloqueadores.

Clasificación de las dislipidemias

Esta manera de clasificarlas fue creada por Fredrickson en 1967, se basa en la anormalidad de las lipoproteínas, es de gran utilidad para el abordaje diagnóstico y terapéutico.

Debe utilizarse en familias con trastornos lipídicos y en aquellos con los lípidos muy elevados. Comprende seis fenotipos, cuyo detalle se aprecia en el cuadro 17-1.

Fármacos hipolipemiantes

Los pasos iniciales y esenciales para el tratamiento de una dislipidemia son las medidas higiénico-dietéticas tendientes a modificar el sobrepeso, el consumo inadecuado de alimentos, el sedentarismo y los factores de riesgo, como el tabaquismo y el estrés excesivo.

Cuando las modificaciones en el estilo de vida no logran corregir la dislipidemia, se debe recurrir al tratamiento farmacológico. Para el manejo de la hipercolesterolemia aislada que se debe a un incremento en las concentraciones de LDL plasmática, el tratamiento está encaminado a reducirlo. Esto se logra de tres maneras:

1. **Disminución en la absorción de ácidos biliares:** mediante el empleo de las resinas de intercambio iónico que secuestran los ácidos biliares como colestiramina y colestipol.
2. **Disminución en la absorción de colesterol:** neomicina.
3. **Disminución en la síntesis de colesterol:** inhibidores de HMG-CoA reductasa o estatinas.

A fin de tratar las elevaciones combinadas de colesterol y triglicéridos se utilizan los fibratos. Para hipertrigliceridemia aislada se emplean los fibratos y el ácido nicotínico.

Desde el punto de vista clínico es importante distinguir entre elevaciones puras de colesterol, de triglicéridos y trastornos mixtos, porque de esto depende el tratamiento a elegir.

Colestiramina

La colestiramina es el **prototipo** de las resinas de intercambio iónico. Es una resina de intercambio catiónico polimérica muy grande, insoluble en agua.

Cuadro 17-1. Tipos de dislipidemias

Tipo	Lipoproteinemia	Elevación asociada de	Comentarios
Tipo I	Quilomicrones	Triglicéridos	Puede ser familiar o secundaria a diabetes o lupus eritematoso (LES), no se relaciona con enfermedad coronaria
Tipo IIa	LDL	Colesterol	Familiar y no familiar. La enfermedad cardiaca se manifiesta en etapas tempranas de la vida
Tipo IIb	LDL y VLDL	Colesterol	A menudo familiar
		Triglicéridos	
Tipo III	IDL y VLDL	Colesterol	Poco frecuente, relacionada con enfermedad vascular temprana
		Triglicéridos	
Tipo IV	VLDL	Triglicéridos	Es común y puede ser familiar relacionada con obesidad y diabetes
Tipo V	Quilomicrones VLDL	Triglicéridos	Es poco común

Farmacodinamia

Se **une a los ácidos biliares en la luz intestinal, interrumpiendo su circulación enterohepática**. La reducción en el retorno de colesterol hacia el hígado estimula la producción de receptores LDL y un aumento en la eliminación de partículas de LDL. Produce un incremento en la excreción de ácidos biliares por las heces. Puede interferir con la absorción de grasas de la dieta y así producir deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

Farmacocinética

La resina de colestiramina se administra por vía oral, no se absorbe, no se metaboliza y se excreta sin cambio por las heces.

Indicación, dosis y presentación

Está indicada en enfermos con **hipercolesterolemia familiar, cálculos biliares de colesterol, reflujo biliar** y **diarrea por sales biliares**. Se presenta en polvo con sobre de 4 g, y la dosis que se administra es de 4 g 1 a 2 veces al día.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes son **estreñimiento, náuseas**, anorexia e irritación dérmica. Todas las resinas se relacionan con aumento en las VLDL y los triglicéridos.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con diverticulitis, obstrucción biliar completa e hipertrigliceridemia significativa.

Neomicina

Es un antibiótico que pertenece al grupo de los **aminoglucósidos**. Ejerce una acción similar a la de las resinas dado que **inhibe también la reabsorción de ácidos biliares**. Es una segunda elección en quienes no toleran las resinas. Se presenta en cápsulas de 250 mg, y la dosis usual es de 500 mg, 2 a 4 veces al día.

Sus efectos colaterales más frecuentes son gastrointestinales, rara vez puede ocasionar ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Estatinas

Las estatinas son muy utilizadas hoy día y son las más efectivas en la práctica. Éstas son derivadas de un hongo, *Aspergillus*. Actúan de manera principal en el hígado, **inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) implicada en la síntesis del ácido mevalónico, precursor metabólico del colesterol**. Esto produce incremento del número de receptores de LDL tanto a nivel hepático como extrahepático, así como el catabolismo de LDL. Además, elevan los niveles de HDL. Estos medicamentos logran reducir el colesterol total en 30 a 50%. Los fármacos incluidos en el grupo son **atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina**, entre otros.

Atorvastatina

La atorvastatina es el principal representante del grupo y constituye un agente hipolipemiante sintético.

Farmacodinamia

Es un **inhibidor selectivo** y **competitivo de la HMG-CoA reductasa** implicado en la biosíntesis del ácido mevalónico precursor de la síntesis de colesterol.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, es absorbida en tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 2 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 98%. Es metabolizada en hígado y eliminada por la bilis. Su vida media es de 14 horas.

Indicación, dosis y presentación

La atorvastatina se utiliza en enfermos con hipercolesterolemia, es decir, pacientes con concentraciones plasmáticas altas de LDL principalmente en **dislipidemia tipos IIa, IIb, III** y **IV, en pacientes con riesgo o que tienen enfermedad coronaria**. La dosis que se recomienda es de 10 mg una vez al día. El fármaco se presenta en tabletas de 10 mg.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales observados con el uso del medicamento incluyen **elevaciones de las aminotransferasas, miopatía**, cefalea y alteraciones gastrointestinales. También se presenta **rabdomiólisis**, la cual se caracteriza por fiebre, dolor muscular, calambres y debilidad.

Contraindicaciones

No se debe de utilizar en enfermedad hepática, durante el **embarazo** y la **lactancia**.

Rosuvastatina

Farmacodinamia

Es un **poderoso inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa**, la enzima limitante para la conversión de la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril en ácido mevalónico, un precursor del colesterol.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tubo digestivo. Su vida media es de 19 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 90%, principalmente con la albúmina. Es metabolizada en el hígado y eliminada en heces y orina.

Indicación, dosis y presentación

El fármaco está indicado en aquellos pacientes con **hipercolesterolemia** y **dislipidemia mixta**. La dosis usual es de 10 a 40 mg al día, por lo general al atardecer debido al patrón diurno de la biosíntesis de colesterol. La rosuvastatina se presenta en tabletas de 10, 20 y 40 mg.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales son **cefalea**, **mialgia**, astenia, estreñimiento, mareo, náuseas, dolor abdominal y rara vez miopatía.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad, enfermedad hepática, embarazo y durante la lactancia.

Fibratos

Los fibratos **reducen los niveles plasmáticos de los triglicéridos en 30 a 60%. Activan la actividad de los receptores activadores de la proliferación de los peroxisomas alfa (PPAR-α)**, lo cual incrementa la actividad de la lipoproteína lipasa que estimula el catabolismo de las VLDL y aumenta el catabolismo de las LDL.

Incluso disminuyen la síntesis y secreción hepática de VLDL y elevan los niveles de HDL. Con esto disminuyen las concentraciones séricas de triglicéridos y también una reducción en la LDL. Los medicamentos incluidos en el grupo son **gemfibrozil**, **bezafibrato**, **etofibrato**, **fenofibrato**, **ciprofibrato** y otros.

Gemfibrozil

El gemfibrozil es el **prototipo** del grupo.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbido en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de dos horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

El gemfibrozil se usa en enfermos con **hipertrigliceridemia primaria o secundaria, así como en los trastornos mixtos que no responden a dieta, ejercicio y a la disminución de peso, principalmente en la hiperlipoproteinemia de tipos IIb, III, IV** y **V**. La dosis recomendada es de 600 mg 1 a 2 veces al día, 30 minutos antes del desayuno y cena. El fármaco se presenta en cápsulas de 300 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen síntomas gastrointestinales, exantemas cutáneos, **miopatías**, arritmias y **elevaciones de las aminotransferasas**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con **enfermedad hepática**.

Ácido nicotínico, niacina

Es una **vitamina del complejo B hidrosoluble (vitamina B_3)**. Su mecanismo de acción principal es que **disminuye la producción hepática de las VLDL e incluso aumenta su recaptura y depuración por parte del hígado**. Esto baja a la larga las concentraciones séricas de IDL y LDL. La niacina también es un potente inhibidor de lipasa intracelular del tejido adiposo.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Se absorbe en tubo digestivo. Es metabolizado por el hígado y eliminado a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en aquellos con **hiperlipidemia tipos IIb, III, IV** y **V**, además en el tratamiento de la pelagra. La dosis recomendada es de 1 a 2 g tres veces al día (dosis máxima 6 g/día). Se presenta en tabletas y cápsulas de 500 mg.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son ***rash* cutáneo** y **prurito**, en especial en cara y parte superior del cuerpo, que se debe a una

vasodilatación producida por prostaglandinas. **Se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico a dosis de 325 mg una hora antes para evitar este efecto.**

Otras reacciones adversas incluyen alteraciones gastrointestinales (náusea, vómito, pirosis, diarrea), úlcera péptica, hiperglucemia e hiperuricemia; hipotensión.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de **úlcera gastroduodenal**, diabetes mellitus, hipotensión e hiperuricemia.

Ezetimiba

Es un nuevo medicamento que disminuye la absorción de colesterol en el intestino.

Farmacodinamia

Se **desconoce su mecanismo de acción**. Se ha dicho que el fármaco bloquea a uno o más transportadores específicos de colesterol que intervienen en su absorción a nivel del intestino.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral, se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas en 99% y es metabolizada en el intestino delgado y en el hígado. Su vida media es de casi 22 horas. El fármaco se elimina a través de la bilis, heces y orina.

Indicación, dosis y presentación

La ezetimiba **se emplea sola y en combinación con estatinas en los tratamientos de hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta**. En monoterapia disminuye el colesterol plasmático en 18% y los niveles de triglicéridos en cerca de 10%. Cuando se utiliza en tratamiento combinado con estatinas hay una reducción de hasta 72% del colesterol plasmático. El fármaco se presenta en tabletas de 10 mg y existe una presentación combinada con simvastatina que contiene 10 mg de ezetimiba y 10 mg de simvastatina.

Reacciones adversas

Es una sustancia que se tolera bien, los efectos colaterales informados son la cefalea, la fatiga, el dolor abdominal y la diarrea.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes hipersensibles al producto.

Autoevaluación

1. ¿Cuál de las siguientes características corresponde a un fármaco con su acción correcta, que se usa clínicamente en el tratamiento de dislipidemia?
   a) Gemfibrozil: alteración en la excreción de ácidos biliares.
   b) Colestiramina: aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa.
   c) Ácido nicotínico: alteración en la excreción de ácidos biliares.
   d) Atorvastatina: inhibición de la HMG-CoA reductasa.

2. Un varón de 45 años de edad acude al servicio de endocrinología para valoración. Lleva los siguientes resultados de laboratorio: triglicéridos, 140 mg/dl (normal 50 a 150 mg/dl), colesterol 450 mg/dl (normal hasta 200 mg/dl). ¿Cuál de las siguientes es la opción terapéutica más adecuada para el paciente?
   a) Gemfibrozil.
   b) Colestiramina.
   c) Atorvastatina.
   d) Ácido nicotínico.

3. Un hombre de 70 años de edad ha estado hospitalizado en dos ocasiones en el servicio de terapia intensiva por infarto agudo de miocardio. ¿Cuál de los siguientes fármacos debería incluir en el manejo de este paciente?
   a) Desloratadina.
   b) Atorvastatina.
   c) Levotiroxina.
   d) Colestiramina.

4. Un hombre de 45 años de edad tiene dislipidemia desde hace dos años, pero ha sido bien controlado con atorvastatina. ¿Cuál de los siguientes signos y síntomas sería un indicador de toxicidad por atorvastatina en el paciente?
   a) Hipotensión postural.
   b) Polidipsia y polifagia.
   c) Cefalea y convulsiones.
   d) Debilidad y dolor muscular.

5. ¿Cuál de las siguientes descripciones corresponde al mecanismo de acción de los fibratos, como el gemfibrozil?
   a) Aumento en la excreción fecal de ácidos biliares.
   b) Inhibición de la HMG-CoA reductasa.

c) Inhibición de la actividad de la lipoproteína lipasa.
d) Activan la actividad de los receptores activadores de la proliferación de los peroxisomas alfa (PPAR-α).

6. Un paciente masculino de 52 años de edad es referido a su consultorio por su médico familiar, tiene una historia familiar de enfermedad cardiovascular. Los exámenes de laboratorio informan colesterol total de 300 mg/dl y triglicéridos de 450 mg/dl. ¿Cuál de los siguientes fármacos no debe utilizarse?
a) Atorvastatina.
b) Colestiramina.
c) Gemfibrozil.
d) Rosuvastatina.

7. Un hombre de 48 años de edad tiene cifras normales de colesterol y altas de triglicéridos. Acude a la sala de urgencias quejándose de *rash* cutáneo y prurito, sobre todo en cara y parte superior del cuerpo. Refiere que desde hace dos días está recibiendo tratamiento por dislipidemia con un fármaco que no recuerda. Si esta alteración se relaciona con un medicamento, ¿cuál de los siguientes sería el agente causal?
a) Neomicina.
b) Ácido nicotínico.
c) Atorvastatina.
d) Gemfibrozil.

8. ¿Cuál de los siguientes constituye un factor de buen pronóstico para las enfermedades coronarias?
a) LDL alta y VLDL baja.
b) HDL alta y LDL baja.
c) LDL alta y VLDL alta.
d) HDL baja y LDL alta.

9. ¿Cuál de los siguientes fármacos que se une con los ácidos biliares en la luz intestinal, produce aumento en su excreción por las heces?
a) Rosuvastatina.
b) Gemfibrozil.
c) Ácido nicotínico.
d) Colestiramina.

10. Un estudiante de derecho de 20 años de edad ha estado hospitalizado en dos ocasiones en los últimos tres años en el servicio de terapia intensiva por infarto agudo de miocardio. ¿Cuál sería la causa más probable del cuadro que presenta de acuerdo con la clasificación de Fredrickson?
a) Dislipidemia tipo I.
b) Dislipidemia tipo IIb.
c) Dislipidemia tipo IV.
d) Dislipidemia tipo IIa.

Capítulo 18 Fármacos tiroideos y antitiroideos

Debido a su importancia anatómica, la glándula tiroides fue una de las primeras glándulas endocrinas en relacionarse con los padecimientos ocasionados por su mal funcionamiento. En efecto, la tiroides se encuentra alojada en la parte anterior del cuello por delante del segundo y tercer anillos traqueales, justo debajo de la laringe, está situada entre el cartílago cricoides y el hueco **supraesternal**. Está constituida por dos lóbulos unidos entre sí por un puente de tejido llamado istmo. Tiene forma de mariposa. Su peso es muy variable, en el adulto pesa entre 10 a 15 g. Recibe 2% del gasto cardiaco (figura 18-1).

La unidad anatómica y funcional es el **folículo tiroideo**, estructura compuesta por una capa de células epiteliales llamadas células foliculares (célula A), las cuales rodean el lumen folicular que contiene un material llamado coloide constituido en 75 a 90% por tiroglobulina, proteína secretada por las células foliculares, el otro 10 a 25% corresponde a otras proteínas. Los folículos tiroideos están separados por tejido conjuntivo y células "C" o parafoliculares que producen tirocalcitonina y prostaglandinas (figura 18-2).

Fisiología

La glándula tiroides tiene una función fundamental en la regulación del metabolismo de cualquier célula del organismo, es decir, regula la producción de energía y calor en muchos tejidos. Esta función se lleva a cabo a través de sus dos hormonas, las cuales ayudan a regularizar **el crecimiento y el desarrollo físico y mental normal, la frecuencia cardiaca, la tensión arterial, la temperatura corporal**.

Las dos hormonas más importantes de la tiroides son la **tiroxina (T_4)** y la **triyodotironina (T_3)**. La glándula tiroides utiliza yodo para fabricar sus hormonas. La T_4 tiene cuatro moléculas de yodo mientras que la T_3 tiene tres moléculas. La actividad biológica de T_3 es cinco veces mayor que la T_4, su vida media es de 24 horas y la de T_4 es de siete días.

Además de hormonas, las células foliculares producen una glucoproteína de alto peso molecular llamada **tiroglobulina (TG)**.

El yodo necesario para fabricar las hormonas tiroideas se encuentra en pescado y mariscos, en el pan y en la sal yodada de mesa. El requerimiento mínimo de yodo en el adulto es de **150 mcg al día** y **200 mcg durante el embarazo**.

La T_4 se produce en su totalidad a nivel de la glándula tiroides, es almacenada en los folículos de la misma glándula. En estados normales de nutrición y función tiroidea, alrededor de 15% de la T_3 circulante es liberado de la glándula tiroides. La mayor parte de T_3 circulante proviene de la desyodación de T_4 en tejidos periféricos. Los sistemas enzimáticos del hígado, del riñón y de otros tejidos controlan la desyodación de T_4. **La T_4 se convierte en T_3 por acción de las enzimas desyodinasas**.

La **desyodinasa de tipo I** se localiza sobre todo en la glándula tiroides, el hígado y el riñón, tiene una afini-

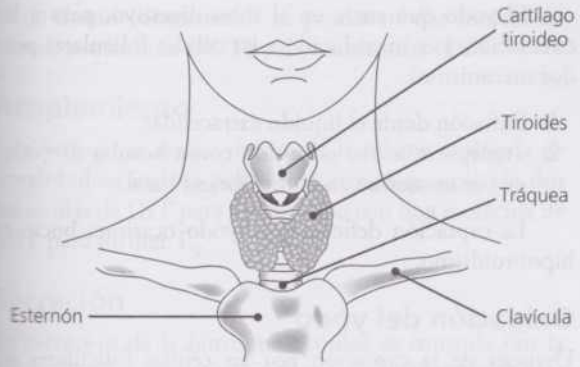

Figura 18-1. Localización de la glándula tiroides.

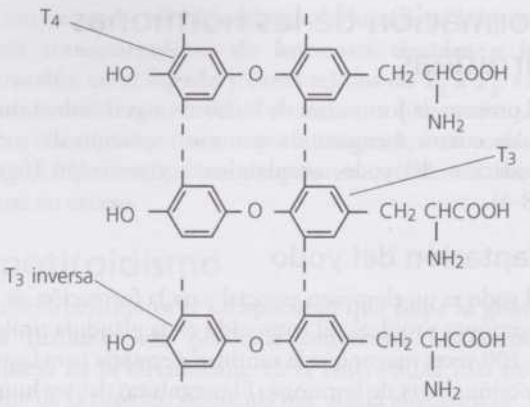

Figura 18-3. Estructuras de T_4, T_3 y T_3 inversa.

dad relativamente baja por la T_4. La **desyodinasa de tipo II** tiene una mayor afinidad por la T_4 y se encuentra por lo común en la hipófisis, el encéfalo, la grasa parda y la glándula tiroides. La presencia de desyodinasa de tipo II permite regular de manera local las concentraciones de T_3. La desyodinasa de tipo II también está regulada por la hormona tiroidea: el hipotiroidismo induce a la enzima, lo que provoca un aumento de la conversión de T_4 en T_3 en tejidos como el encéfalo y la hipófisis. La **desyodinasa de tipo III** inactiva la T_4 y la T_3, y es la fuente más importante de T_3 inversa.

En presencia de desnutrición, enfermedad severa o ciertas medicaciones, de preferencia se produce una T_3 inversa de forma inactiva. La T_3 inversa o reversa es producida en 10% a nivel de la glándula tiroides, y 90% es generada por desyodación de T_4 a nivel de los tejidos periféricos.

Cuando la T_4 es desyodada en su anillo externo origina T_3. Si es desyodada en su anillo interno da origen a T_3 inversa (figura 18-3). La T_3 inversa es inactiva, además es un producto alterno de la T_4, es producida cuando es necesaria una menor acción de la hormona tiroidea. La T_4 es considerada como una **prohormona** y no la forma activa de la hormona, no tiene efecto directo sobre las células. La T_3 es la hormona activa y actúa de forma directa a nivel de las células.

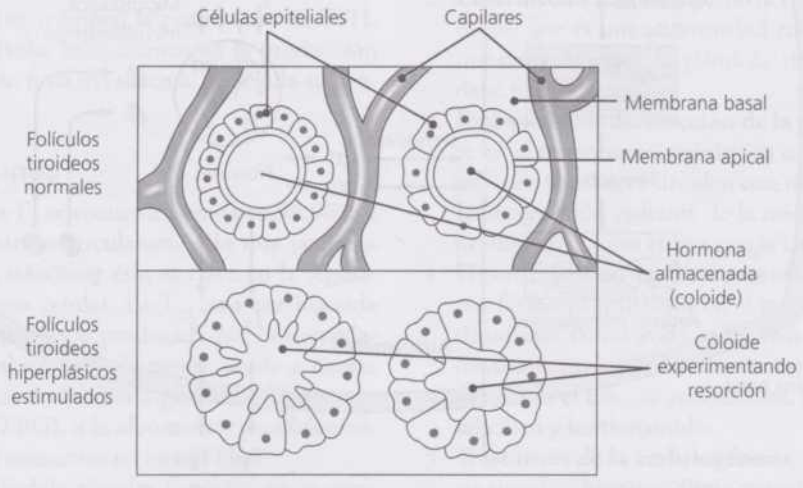

Figura 18-2. Estructura de la unidad tiroidea.

Formación de las hormonas tiroideas

El proceso de formación de las hormonas tiroideas consta de cuatro mecanismos que son captación de yodo, oxidación del yodo, acoplamiento y secreción (figura 18-4).

Captación del yodo

El yodo es un elemento esencial para la formación de las hormonas tiroideas. El contenido en la glándula tiroides es 100 veces mayor que la cantidad necesaria para la producción diaria de hormona. El organismo del ser humano está protegido por alrededor de dos meses frente a los efectos del déficit de yodo.

El yodo que entra en el tubo digestivo, pasa a la circulación y es introducido a las células foliculares por dos mecanismos.

1. Difusión desde el líquido extracelular.
2. Transporte activo conocido como bomba de yodo que se encuentra en la membrana basal.

La captación deficiente de yodo ocasiona bocio e hipotiroidismo.

Oxidación del yodo

Después de la captación por las células foliculares el yodo inorgánico se une con la tiroglobulina. Mediante un proceso enzimático en el que interviene la tiroperoxidasa, el yodo inorgánico es transformado en yodo orgá-

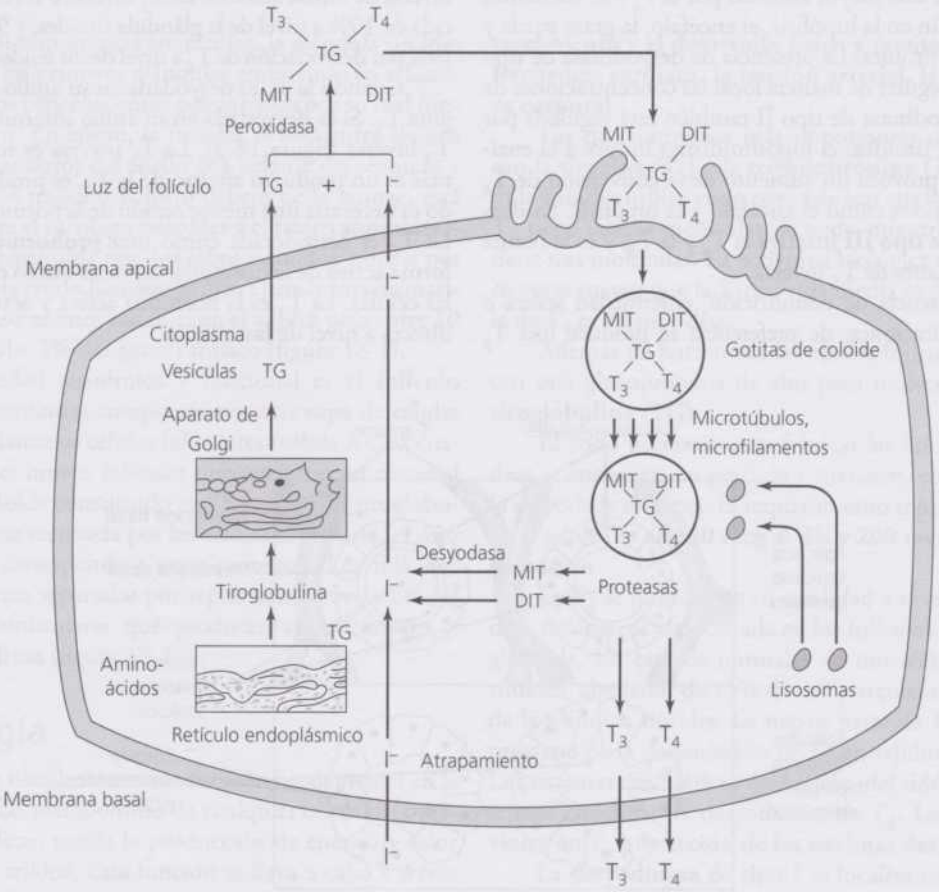

Figura 18-4. Proceso de formación de las hormonas tiroideas.

nico. Como consecuencia se producen dos moléculas: monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT).

Acoplamiento

Este proceso se realiza dentro de la misma molécula de tiroglobulina incluso por la tiroperoxidasa, uniendo dos moléculas de DIT para formar T_4 o con una molécula de MIT para formar T_3.

Secreción

La secreción de la hormona tiroidea se controla por la hormona hipofisaria estimulante de la tiroides (TSH) que es secretada por la hipófisis anterior. **La TSH estimula** tanto **la síntesis** como **la liberación de hormona tiroidea.** Además, **estimula el crecimiento y la vascularización de la glándula tiroides.** La secreción de TSH es facilitada por una hormona hipotalámica TRH u hormona liberadora de tirotropina.

Mediante el estímulo de TSH las hormonas tiroideas contenidas en las moléculas de yodotiroglobulina son introducidas al espacio intracelular por un proceso de endocitosis a nivel de la membrana apical. Sobre estas moléculas actúan lisosomas que las hidrolizan, liberando T_3, T_4, MIT y DIT. La T_3 y T_4 son enviadas a la circulación. Las moléculas MIT y DIT también liberadas son desyodadas con rapidez en la célula por una enzima llamada desyodasa. Su desyodación permite conservar el yodo para su reciclaje en la síntesis de T_4 y T_3.

El principal factor que controla la síntesis y la secreción de TSH es la concentración de T_3. Los niveles elevados de T_3 interrumpen la producción de TSH, mientras que los niveles bajos aumentan la producción de TSH. El producto final del sistema T_3, regula su propia producción.

Unión a proteínas

Una vez secretada la T_4 se encuentra unida en 99.96% a las proteínas plasmáticas circulantes, sólo una pequeña cantidad está libre, 0.04%, y ésta es clave en la regulación del metabolismo celular. La T_3, una vez liberada desde la glándula tiroides o producida por la desyodación periférica, también está altamente unida a ciertas proteínas plasmáticas en 99.3% a globulina fijadora de hormona tiroidea (TBG), a la albúmina y prealbúmina. Sólo 0.7% de T_3 se encuentra en estado libre.

Para que la glándula tiroides funcione de manera normal es necesario que muchos factores actúen de forma muy estrecha: **el hipotálamo, la hipófisis, las proteínas transportadoras de hormona tiroidea y la conversión en el hígado** y **otros tejidos de T_4 a T_3.** La glándula tiroides puede sufrir alteraciones que ocasionan que se libere menos hormona a la sangre, lo cual condiciona el hipotiroidismo o alteraciones que liberan hormonas en exceso.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la **incapacidad que tiene la glándula tiroides para producir suficientes hormonas tiroideas en la circulación.** Es la enfermedad más frecuente de la tiroides, se calcula que afecta alrededor de 3 a 5% de la población, y es más común en mujeres de 30 a 60 años de edad. Tomando en cuenta las causas y los mecanismos por los que se puede llegar al fallo tiroideo, es factible clasificar al hipotiroidismo en **primario**, **secundario** y **terciario**.

Hipotiroidismo primario

Es producido por enfermedades propias de la glándula tiroides que destruyen los folículos tiroideos. Cursa con elevación de la tirotropina hipofisaria por liberación del freno ejercido por la tiroxina y la triyodotironina que están disminuidas o ausentes. Las principales causas son:

1. **Déficit de yodo en el agua, los alimentos** o ambos agravados por sustancias bociógenas en ellos; puede manifestarse a cualquier edad, ocasiona el hipotiroidismo endémico.
2. **Enfermedad autoinmunitaria** (tiroiditis de Hashimoto) que es una enfermedad en la cual el sistema inmunitario ataca la glándula tiroides cuando no debe hacerlo.
3. **Extirpación o destrucción de la glándula:** Consiste en el tratamiento quirúrgico de un hipertiroidismo o de un cáncer tiroideo con tiroidectomía total. La destrucción radiante de la misma con yodo-131 produce el mismo efecto que la cirugía.
4. **Hipotiroidismo medicamentoso**, es el producido por fármacos utilizados en el tratamiento de hipertiroidismo como yodo radiactivo y antitiroideos o medicamentos que interfieren con la función tiroidea como el litio, la amiodarona, ácido paraaminosalicílico y las tionamidas.
5. **Trastornos de la embriogénesis**, aplasia e hipoplasia tiroidea: hipotiroidismo congénito que produce el cretinismo.

6. **Falla heredofamiliar de enzimas** que intervienen en la producción de hormonas tiroideas, por lo general, ocasionan cretinismo por atacar al recién nacido o bien si lo hacen después del desarrollo del sistema nervioso llevan al hipotiroidismo infantil.
7. **Trastornos infiltrativos,** como amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis.

Hipotiroidismo secundario

En este caso la tiroides es sana, pero por enfermedades destructivas de la adenohipófisis se ve privada del estímulo de la tirotropina y de manera secundaria se atrofia y deja de secretar T_3 y T_4. Las principales causas son tumores, abscesos, cirugía o irradiación hipofisaria.

Hipotiroidismo terciario

La adenohipófisis y la tiroides son sanas, pero sufren las consecuencias de enfermedades del hipotálamo que resulta anulado y no produce hormona liberadora de tirotropina. Este hecho altera el sistema de retroalimentación glandular con la consiguiente deficiencia de tirotropina que, a su vez, lleva al déficit de hormonas tiroideas.

La insuficiencia tiroidea provoca un decaimiento general de las funciones del organismo. En general **los síntomas del hipotiroidismo** dependen de los niveles de hormonas tiroideas en la sangre, los cuales pueden ser **cansancio, debilidad, intolerancia al frío, caída del cabello, dificultad para concentrarse y mala memoria, estreñimiento, aumento de peso y escaso apetito, disnea, voz ronca, menorragia, hipercolesterolemia, parestesias, déficit auditivo**.

Los **signos** que más se observan en los enfermos incluyen **piel seca y extremidades frías. Cara, manos y pies hinchados (mixedema), alopecia difusa, disminución del apetito sexual, bradicardia, edema periférico,** retraso de la relajación de los reflejos tendinosos. También llega a presentarse inflamación o agrandamiento de la glándula conocido como **bocio**.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se establece mediante la **medición de la concentración de la hormona estimulante del tiroides en la sangre**. En vista de que dicha hormona estimula la producción de hormona tiroidea, sus concentraciones en sangre son elevadas cuando la glándula tiroides es poco activa y bajas cuando es hiperactiva. La **medición de la concentración de la hormona estimulante del tiroides y de la de T_4 libre** que circulan en la sangre es, por lo general todo lo que se necesita. Para la mayoría de los pacientes, un nivel de TSH sérica elevado es todo lo que se requiere para el diagnóstico.

Fármacos tiroideos

El tratamiento de hipotiroidismo en sus tres formas etiopatogénicas consiste en la sustitución de la secreción glandular insuficiente con hormonas tiroideas exógenas, naturales o sintetizadas por la industria farmacológica. **La forma preferida es la hormona tiroidea sintética T_4 o levotiroxina**; sin embargo, existen otras preparaciones.

- **Liotironina sódica**, una sal sódica sintética de T_3 con un tiempo de acción más corto y rápido que se emplea de manera ocasional.
- **Liotrix**, una mezcla de las preparaciones anteriores de T_4 y T_3.
- **Hormona tiroidea desecada**, se obtiene de las glándulas del tiroides de animales desecadas y desgrasadas, y que contiene una mezcla de T_4, T_3, MIT y DIT. En general, la forma desecada es menos satisfactoria, porque la dosis es más difícil de adaptar y los comprimidos tienen cantidades variables de T_3.

Levotiroxina (L-T_4)

La levotiroxina es el **tratamiento de reemplazo de elección**. Dentro de la célula se transforma en T_3.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. La levotiroxina se absorbe incompleta y de manera variable desde el tracto gastrointestinal, **se absorbe mejor en el íleon y duodeno**. Se une casi por completo a las proteínas plasmáticas y principalmente a la globulina fijadora de tiroxina. Se distribuye a todos los líquidos del organismo. Su vida media es de siete días. Es metabolizada en el hígado y eliminada a través de la bilis.

Indicación, dosis y presentación

Se usa en el tratamiento de hipotiroidismo primario, secundario y terciario causado por enfermedad de Hashimoto, mixedema, bocio simple y tras la ablación quirúrgica de la glándula tiroides.

La dosis recomendada es de 100 a 200 mcg al día. Se inicia con dosis baja de 50 a 100 mcg al día, lo cual aumenta de manera progresiva. **La dosis se ajusta en función de las concentraciones de TSH**.

Las respuestas de TSH son graduales y se determinan unos dos meses después de iniciar el tratamiento. Los efectos clínicos de la sustitución con levotiroxina tardan en aparecer. Los síntomas quizá no se alivien por completo hasta 3 a 6 meses después de que se restablezcan los niveles normales de TSH.

El ajuste de la dosis se realiza con incrementos de 12.5 o 25 mcg. La levotiroxina actúa en forma lenta, comienza a las 48 horas y llega a su máximo en 7 a 8 días para agotar su efecto en 30 días. Se presenta en tabletas de 25, 50, 100 y 200 mcg.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales a dosis terapéutica son raros. Con dosis altas se presentan taquicardia, arritmias, hipertensión, nerviosismo, temblor e insomnio.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de tirotoxicosis, infarto agudo de miocardio e insuficiencia adrenal.

Hipertiroidismo

Ocurre como resultado de un **exceso de función tiroidea**, se desarrolla cuando la glándula tiroides produce demasiada cantidad de hormonas. El hipertiroidismo tiene varias causas, entre ellas la enfermedad de Graves, nódulos tóxicos, tiroiditis, ingestión excesiva de hormonas tiroideas en sujetos con hipotiroidismo.

En más de 90% de los casos el hipertiroidismo es consecuencia de la enfermedad de Graves-Basedow, bocio uninodular tóxico y bocio multinodular tóxico.

Enfermedad de Graves

Se debe a la producción de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (TSI) que se unen al receptor membranal de TSH. Es un anticuerpo que actúa de manera similar a la de TSH que estimula la glándula tiroides. Predomina en el sexo femenino y su incidencia es entre las mujeres de 20 y 40 años de edad. Existe un aumento en el trabajo de las células tiroideas, el aumento en la cantidad de hormonas tiroideas se debe a un alza en la síntesis de las hormonas tiroideas. En esta enfermedad existe una elevación en la captación de yodo.

Nódulos tóxicos

La glándula tiroides a veces contiene nódulos, los cuales pueden hacerse hiperactivos y producir exceso de hormonas tiroideas. Si el nódulo es único se llama bocio uninodular, predomina en la mujer de edad madura y avanzada, por lo que cursa con más complicaciones cardiovasculares.

Si son muchos nódulos hiperactivos se denomina bocio multinodular tóxico y se presenta en la sexta o séptima década de la vida y es más común en mujeres con bocio de larga evolución. En enfermos con bocio nodular no tóxico, residentes en zonas de bocio endémico, la ingestión de suplementos de yodo es capaz de despertar un cuadro de hipertiroidismo que se conoce como fenómeno de Jod-Basedow.

En general, en el hipertiroidismo las funciones del cuerpo se aceleran. Los principales síntomas son **hiperactividad**, **irritabilidad**, **disforia**, **intolerancia al calor**, **así como sudación**, **palpitaciones**, **nerviosismo**, **fatiga**, **debilidad**, **pérdida de peso con aumento del apetito**, **diarrea**, **poliuria**, **oligomenorrea**. Los signos que se pueden notar en los pacientes incluyen **taquicardia**, fibrilación auricular en el anciano, **temblores**, **bocio**, **piel caliente y húmeda**; **debilidad muscular**. Además puede haber **exoftalmos** que es un signo característico de la enfermedad de Graves.

Diagnóstico de laboratorio

El examen más exacto para detectar hipertiroidismo es la **medición de TSH junto con T_4 total o T_4 libre**, en este caso el nivel de TSH es bajo o está suprimido.

Tratamiento de hipertiroidismo

El tratamiento en general se divide en tratamiento médico, radiaciones o quirúrgico.

El **tratamiento médico** se basa en el empleo de medicamentos que suprimen la producción de hormonas por la glándula tiroides (drogas antitiroideas), al igual que fármacos que regulen la frecuencia cardiaca (betabloqueadores).

Drogas antitiroideas

Las más empleadas son los derivados de las tionamidas como el propiltiouracilo, el carbimazol y el metabolito activo, el tiamazol. Los tres inhiben la función de la tiroperoxidasa, reduciendo la oxidación y la organificación del yoduro.

Tionamidas

Las tionamidas son las utilizadas con mayor regularidad en el tratamiento del hipertiroidismo, de las cuales el **tiamazol** y el propiltiouracilo son los más usados. El **tiamazol** es casi 10 veces más activo que el propiltiouracilo.

Farmacodinamia

Actúan inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas interfiriendo en la fijación del yodo orgánico y el acoplamiento de las yodotironinas para formar T_3 y T_4.

Farmacocinética

Se administran por vía oral. Se absorben en el tubo digestivo y se acumulan con rapidez en la glándula tiroides. Atraviesan la barrera placentaria y se concentran en la tiroides fetal. El propiltiouracilo tiene una vida media de alrededor de dos horas, en cambio la vida media del **tiamazol** es de seis horas. Son metabolizadas en el hígado y eliminadas a través de la orina y la leche materna.

Indicación, dosis y presentación

El **tiamazol** y el propiltiouracilo a menudo se emplean en el tratamiento del hipertiroidismo de diversas etiologías, entre ellas la enfermedad de Graves y el bocio tóxico. Además se usan para **controlar el hipertiroidismo antes de la cirugía de la glándula**. El **tiamazol** se administra a dosis de 30 a 60 mg al día repartidos en tres dosis por seis meses a un año. La dosis de propiltiouracilo es de 300 a 600 mg al día. El **tiamazol** se presenta en tabletas de 5 y 10 mg. El propiltiouracilo se presenta en tabletas de 50 mg.

Es importante mencionar que **para alcanzar el estado eutiroideo desde el inicio del tratamiento puede tardar 2 a 4 meses**, ya que estos medicamentos no afectan a la T_3 y T_4 previamente existentes en la glándula.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales de ambos fármacos se presentan en 3 a 12% de los pacientes tratados. La reacción adversa más frecuente es un **exantema maculopapular pruriginoso**. Los efectos con menor incidencia incluyen ictericia, hepatitis, linfadenopatía, urticaria, mialgias, artralgias. La complicación más grave es la **agranulocitosis**; es poco frecuente, pero potencialmente fatal.

Contraindicaciones

Están contraindicadas en caso de hipersensibilidad y durante la lactancia.

Betabloqueadores

Los betabloqueadores controlan algunos de los síntomas del hipertiroidismo; reducen la frecuencia cardiaca, así como el temblor, la ansiedad e inclusive disminuyen la contractilidad miocárdica. El más utilizado es el **propranolol** a dosis de 20 a 40 mg cada seis horas. Actúa reduciendo la actividad simpática y la conversión de T_4 a T_3. Está indicado en pacientes que van a ser sometidos a tratamiento con yodo radiactivo o cirugía, mientras que se logra el eutiroidismo.

Cuando existe contraindicación para el uso de los betabloqueadores, por ejemplo, en asmáticos, se puede emplear **diltiazem** o **verapamilo**.

Las pruebas de función tiroidea y las manifestaciones clínicas se revisan 3 a 4 semanas después de iniciar el tratamiento con drogas antitiroideas y la dosis se ajusta en función de los niveles de T_4 libre. La mayoría de los pacientes no alcanza el estado eutiroideo hasta 6 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento.

Yodo radiactivo

Es el radioisótopo más usado. Es el tratamiento indicado para el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves, en especial si se trata de una recidiva después de usar drogas. Es de **elección** en el bocio multinodular tóxico, en enfermos con cardiopatías y en sujetos con graves reacciones a las drogas. Además, es de elección por ser muy eficaz, seguro, sencillo, económico y por evitar las complicaciones propias de la cirugía. El yodo radiactivo causa la **destrucción progresiva de las células tiroideas**, y puede utilizarse como tratamiento inicial o para las recidivas tras un intento con antitiroideos. Se administra una dosis de yodo-131 (I-131) radiactivo en una sola dosis en cápsula, el cual ocasiona destrucción del tejido de la glándula tiroides y posterior reemplazo hormonal, ya que la glándula disminuye o suprime la secreción de hormona. La dosis recomendada es de 80 a 120 mg/g de tejido tiroideo; sin embargo, es muy difícil calcular el peso de la glándula tiroides, la sensibilidad al radiofár-

maco es individual y es alta la proporción de pacientes en los que persiste el hipertiroidismo.

Deben revisarse los parámetros clínicos y de laboratorio, cada 4 a 6 semanas después de la administración del I-131 y más tarde cada ocho semanas durante un año. En caso de recidiva se proporciona una segunda dosis. Los efectos colaterales más frecuentes son el **hipotiroidismo** y la **tiroiditis**.

Está contraindicado en el **embarazo** y la **lactancia** y no se debe administrar si hubo un aporte masivo de yodo reciente (medios de contraste, amiodarona).

Tratamiento quirúrgico

De ser la única terapia, la cirugía ha pasado a ser la menos empleada entre las alternativas terapéuticas del hipertiroidismo. La tiroidectomía casi total se reserva para los casos de mala respuesta o complicaciones del propiltiouracilo en embarazadas o en niños; para tratar bocios muy grandes o multinodulares, en especial aquellos con extensión intratorácica que den manifestaciones de compresión, y para casos en que el hipertiroidismo se acompaña de carcinoma tiroideo diagnosticado en punción con aguja fina.

Con fines de preparación a la cirugía, estos pacientes deben recibir tratamiento con antitiroideos hasta que resulten eutiroideos (alrededor de seis semanas). Además, 10 días previos al procedimiento quirúrgico se administra solución saturada de yoduro de potasio, cinco gotas dos veces al día. El yodo aumenta la consistencia de la glándula, disminuye su vascularidad y simplifica la cirugía.

Autoevaluación

1. Un hombre de 28 años de edad es referido a su consultorio por su psiquiatra debido a estreñimiento, bradicardia, somnolencia y crecimiento de la tiroides. El paciente ha tenido enfermedad bipolar durante los últimos 10 años y ha recibido tratamiento con litio. El examen de laboratorio informa TSH 40 U/ml (valor normal 0.35 a 5.5 U/ml). ¿Cuál de los siguientes constituye el manejo más adecuado para el paciente?
   a) Suspender el litio e iniciar tratamiento con propiltiouracilo.
   b) Levotiroxina.
   c) Tiamazol.
   d) Iniciar tratamiento con propranolol.

2. Una mujer de 37 años de edad se presenta para evaluación y seguimiento. Fue sometida a tiroidectomía total hace dos años por cáncer papilar. La enferma está en tratamiento con levotiroxina 175 mcg al día. Acude con laboratorio que reporta TSH de 0.1 U/ml (valor normal, 0.35 a 5.5 U/ml) ¿Cuál es el mejor curso de acción para responder al valor anormal de TSH sérica de la paciente?
   a) Disminuir la dosis de levotiroxina a 150 mcg al día y determinar nivel de TSH en seis meses.
   b) No cambiar la dosis de levotiroxina y evaluar a la paciente en dos meses con nivel de TSH.
   c) Disminuir la dosis de levotiroxina a 150 mcg al día y determinar nivel de TSH en dos meses.
   d) Aumentar la dosis de levotiroxina a 200 mcg al día y determinar nivel de TSH en dos meses.

3. Una mujer de 38 años de edad se presenta para evaluación debido a fatiga, estreñimiento y aumento de peso. El examen del cuello demuestra incremento difuso de la tiroides. El examen de laboratorio informa TSH de 30 U/ml (valor normal, 0.35 a 5.5 U/ml). ¿Cuál es la primera opción para el tratamiento de ésta?
   a) Solicitar USG de tiroides.
   b) Iniciar tratamiento con levotiroxina.
   c) Iniciar tratamiento con propiltiouracilo.
   d) Iniciar tratamiento con diltiazem.

4. Una mujer de 45 años de edad acude al servicio de urgencias por presentar desde hace tres días palpitaciones, debilidad, aumento del apetito y pérdida de peso. Fue valorada por el servicio de endocrinología y después de complementar sus estudios de laboratorio se establece diagnóstico de enfermedad de Graves. ¿Cuál de los siguientes sería el mejor tratamiento para la paciente?
   a) Liotrix.
   b) Tiamazol.
   c) Levotiroxina.
   d) Levofloxacina.

5. Una mujer de 65 años de edad en control con amiodarona por arritmias cardiacas desde hace seis meses, acude a su consultorio quejándose de aumento de peso, intolerancia al frío, así como estreñimiento. Tiene un perfil tiroideo que reporta TSH de 25 U/ml (valor

normal, 0.35 a 5.5 U/ml). ¿Cuál de los siguientes sería el más adecuado para ella en el momento?
a) Continuar su tratamiento con amiodarona y solicitar nuevo perfil tiroideo en seis meses.
b) Iniciar tratamiento con levotiroxina.
c) Aumentar la dosis de amiodarona.
d) Iniciar manejo de inmediato con tiamazol.

6. Una mujer de 32 años de edad acude al servicio de endocrinología por presentar caída de cabello, estreñimiento, somnolencia e intolerancia al frío. Se le realizaron exámenes de laboratorio, los cuales resultan compatibles con hipotiroidismo. Se inicia tratamiento con levotiroxina 100 mcg al día. ¿Cuál de los siguientes es el parámetro más fidedigno para ajustar la dosis de levotiroxina?
a) Mejoría del estreñimiento.
b) Niveles de T_4.
c) Niveles de T_3.
d) Niveles de TSH.

7. ¿Cuál de los siguientes agentes que se usa en el tratamiento de hipertiroidismo debido a su capacidad de interferir en la fijación del yodo orgánico y el acoplamiento de las yodotironinas para formar T_3 y T_4 es el indicado?
a) Liotironina.
b) Propiltiouracilo.
c) Yodo radiactivo (I-131).
d) Propranolol.

8. Un paciente masculino de 34 años de edad en control por crisis asmática de larga evolución es llevado a la sala de urgencias por hipertiroidismo grave manifestado por arritmia cardiaca, hipertermia y dificultad respiratoria. ¿Cuál de los siguientes fármacos no debe ser considerado para su tratamiento?
a) Tiamazol.
b) Propranolol.
c) Diltiazem.
d) Propiltiouracilo.

9. ¿Cuál de los siguientes agentes es considerado como el de elección para el tratamiento crónico de hipotiroidismo?
a) Hormona tiroidea desecada.
b) Levotiroxina.
c) Liotrix.
d) Tiamazol.

10. Una mujer de 32 años de edad acude a la sala de urgencias por presentar palpitaciones, pérdida de peso y aumento del apetito. Ante la sospecha de hipertiroidismo se realiza determinación de anticuerpos frente a la TSH, los cuales son positivos. Se interconsulta con el servicio de endocrinología y el endocrinólogo decide iniciar tratamiento con tiamazol. ¿Cuál de los siguientes es el parámetro más fidedigno para ajustar la dosis del medicamento?
a) Niveles de T_3 inversa.
b) Niveles de T_3.
c) Niveles de T_4 libre.
d) Niveles de TSH.

Capítulo 19 Fármacos que intervienen en la homeostasis de calcio y fósforo

El calcio y el fósforo son los principales minerales de los huesos. El cuerpo humano contiene alrededor de 1 a 2 kg de calcio y 1 kg de fósforo, de los cuales 99 y 85%, respectivamente, se encuentran en los huesos. Además, el calcio y el fósforo son dos de los minerales más importantes para la función celular.

El calcio es un elemento indispensable del organismo, regula varios procesos fisiológicos y bioquímicos importantes, que incluyen la **excitabilidad neuromuscular, la coagulación sanguínea, los procesos secretorios, la integridad de las membranas y el transporte en la membrana plasmática, las reacciones enzimáticas, la liberación de hormonas y neurotransmisores, y la acción de algunas hormonas**.

En cuanto al fósforo, es un componente indispensable de los fosfolípidos de membrana, modifica las concentraciones de calcio en los tejidos y tiene importancia en la excreción renal de iones de hidrógeno.

El calcio y el fósforo forman los cristales de hidroxiapatita que proporcionan el componente inorgánico y estructural del esqueleto. El principal mineral del hueso es la hidroxiapatita Ca $10(PO_4)6(OH)_2$. En condiciones normales existe un equilibrio entre la formación de hueso y la reabsorción.

Además está su función mecánica, ya que el hueso sirve como el principal soporte estructural del cuerpo y como un gran reservorio de calcio, casi 1% del calcio se encuentra en reserva en el hueso. Del total del calcio plasmático, 40% se encuentra unido a albúmina, 10% unido con diferentes aniones (citrato, fosfato, bicarbonato) y 50% se encuentra de forma libre o ionizada.

La principal fuente de calcio y fósforo es la dieta. El requerimiento de calcio en adulto es de **800 a 1 200 mg al día**. La absorción del calcio a partir de los alimentos está regulada en el tracto gastrointestinal (duodeno y yeyuno) y la excreción está regulada en los riñones. En estado de equilibrio la excreción renal de calcio y fósforo estabiliza la absorción intestinal. La regulación de la homeostasis del calcio y fósforo depende de la acción de las llamadas **"hormonas calciotropas": hormona paratiroidea (PTH), calcitriol o vitamina D y calcitonina**.

La actividad de estos elementos, a su vez, está controlada por los niveles circulantes del calcio. La disminución en la concentración plasmática de calcio produce aumento de la concentración de la PTH que lleva al restablecimiento de los niveles del calcio por la mayor movilización desde el hueso, la mayor reabsorción en los riñones y la absorción facilitada en el intestino. La vitamina D tiene la misma función en cuanto a la mayor absorción gastrointestinal. En cambio, la secreción de calcitonina es estimulada por el aumento de la concentración plasmática de calcio.

La calcitonina se opone a las acciones de la PTH y la vitamina D, causa el depósito de calcio en los huesos y el aumento de la excreción urinaria. El metabolismo del fosfato y del calcio está regulado en forma coordinada.

La hormona paratiroidea tiene acciones opuestas sobre las concentraciones séricas del calcio y el fosfato:

aumenta su absorción a través del intestino y la reabsorción de calcio, pero promueve la excreción de fosfato en los riñones.

Hormona paratiroidea

Es producida en la glándula paratiroides, su función principal consiste en regular la concentración de calcio plasmático mediante la conservación del calcio y la eliminación de fósforo. La hormona paratiroidea ejerce sus efectos primarios en **riñones**, **hueso** y **tracto gastrointestinal**.

En los riñones aumenta la resorción tubular del calcio e inhibe la resorción de fosfato, por lo que eleva el nivel plasmático de calcio y disminuye el de fosfato. Otro efecto de la hormona paratiroidea mediado por los riñones es la mayor conservación del 25-hidroxicolecalciferol en el calcitriol activo. La mayor producción de la vitamina D activa se debe al aumento de la absorción del calcio y del fosfato en el tracto gastrointestinal después del incremento del nivel de la hormona paratiroidea.

A nivel del hueso la hormona paratiroidea produce estimulación de los osteoclastos y los osteoblastos y, como resultado, hay aumento del recambio y la remodelación óseos. La PTH se degrada con rapidez por la acción del metabolismo renal y hepático, su vida media es de 2 a 5 minutos.

Calcitriol (vitamina D activa)

El calcitriol o $1,25(OH)_2D_3$ se sintetiza en el túbulo proximal renal a partir del $25OHD_3$ sintetizado en el hígado. La vitamina D es el regulador positivo de la homeostasis del calcio. En el **intestino estimula la absorción de calcio y fósforo, a nivel renal favorece la resorción tubular de calcio**. En el hueso favorece la reabsorción ósea aportando calcio y fósforo al plasma. La síntesis renal de calcitriol es regulada por los niveles de PTH, fósforo y calcio. La hipofosforemia, la hipocalcemia y la elevación de la PTH la estimulan, y lo contrario ocurre en situación opuesta.

Calcitonina

Es producida por las células C del tiroides en respuesta a una elevación de la calcemia. El efecto biológico más importante de la calcitonina es reducir el calcio y los fosfatos séricos mediante acciones sobre huesos y riñones. La calcitonina inhibe la reabsorción ósea osteoclástica, a nivel renal reduce la reabsorción de calcio y fosfatos y, por tanto, produce hipocalcemia.

Los trastornos en la homeostasis de calcio y fósforo pueden originar una variedad de trastornos y los más frecuentes incluyen **hipocalcemia**, **hipercalcemia**, **osteoporosis**, **hiperparatiroidismo** y otros. Los medicamentos más empleados para estos trastornos incluyen al **calcio**, **calcitriol**, **calcitonina** y los **bifosfonatos**.

Calcio

Farmacocinética

El calcio se administra por vía oral, intravenosa e intramuscular, se absorbe de manera activa en el intestino principalmente en duodeno y el yeyuno proximal. Después de su absorción la mayor parte se fija en el hueso, y el resto se distribuye en los líquidos intracelular y extracelular. El calcio atraviesa la barrera hematoencefálica. Es eliminado a través de las heces, orina y sudor.

Indicación, dosis y presentación

El calcio **se utiliza como suplemento alimenticio** cuando existe deficiencia durante el embarazo, la lactancia, en niños y adolescentes en periodo de crecimiento. Incluso está indicado en hipocalcemia, osteoporosis, osteomalacia e hipoparatiroidismo. El carbonato de calcio se utiliza en personas con reflujo gastroesofágico, dispepsia y úlcera gastroduodenal. La posología oral de calcio en promedio es de 1 a 2 g.

Existen varias preparaciones de calcio para administración oral e intravenosa. Las preparaciones orales incluyen al carbonato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio y caseinato de calcio. De las cuales **el carbonato de calcio es la preparación de elección**, debido a su alto porcentaje de calcio, bajo costo y además posee propiedades antiácidas. El carbonato de calcio se presenta en tabletas de 600 mg. Para la administración intravenosa se cuenta con gluconato de calcio, gluceptato de calcio y cloruro de calcio. El **gluconato de calcio es la preparación de elección** debido a que es el menos irritante para las venas, se presenta en solución a 10% 1 g en 10 ml para inyección IV.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes son **irritación gástrica**, **estreñimiento** y formación de cálculos renales.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al compuesto, **hipercalcemia**, **hiperparatiroidismo**, hipervita-

minosis D, fibrilación ventricular y antecedentes de cálculo renal.

Calcitonina de salmón

Se trata de una hormona sintética, las preparaciones inyectable y en aerosol nasal están disponibles para la disminución aguda de calcio sérico.

Farmacodinamia

Reduce la movilización de calcio óseo. Disminuye el metabolismo óseo al inhibir el efecto de la parathormona. Inhibe la actividad de los osteoclastos. **Disminuye la reabsorción renal de calcio**.

Indicación, dosis y presentación

La calcitonina de salmón se indica en la **enfermedad de Paget**, en el **tratamiento de hipercalcemia idiopática juvenil** e **hiperparatiroidismo**. La dosis recomendada es de 100 UI/día por vía IV o subcutánea. Se presenta en ámpulas de 100 y 200 UI/ml.

Reacciones adversas

Las **náuseas** son el efecto colateral más frecuente, otros menos comunes sobre el tubo digestivo incluyen anorexia, diarrea y dolor abdominal.

Contraindicaciones

Está contraindicada en sujetos con hipersensibilidad a la calcitonina de salmón.

Calcitriol

Es un producto de metabolización de la vitamina D_3 a nivel renal. **Actúa en riñón, intestino y hueso**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbido en el intestino delgado. Su vida media es de 20 a 24 horas. Es eliminado a través de la bilis y en pequeñas cantidades por la orina.

Indicación, dosis y presentación

El calcitriol es muy útil en el tratamiento de **osteoporosis**, **hipocalcemia secundaria a la insuficiencia renal crónica**, **hipoparatiroidismo idiopático** o **posquirúrgico** y raquitismo dependiente de vitamina D. La dosis usual es de 0.25 a 0.5 mcg al día. El fármaco se presenta en cápsulas de 0.25 y 0.5 mcg. Otras presentaciones son ungüento.

Reacciones adversas

Las reacciones más comunes incluyen **náuseas**, **vómito**, **estreñimiento**, dolor abdominal y prurito.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en caso de hipercalcemia o hipervitaminosis D.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos —antes denominados difosfonatos— son análogos del pirofosfato que se unen de manera directa a cristales de hidroxiapatita en el hueso y alteran la reabsorción. Los más usados son, de primera generación, **etidronato disódico**, de segunda generación, **alendronato** y de tercera generación, **risedronato**.

Farmacodinamia

Los bifosfonatos **actúan al inhibir la actividad de los osteoclastos y favorecen la muerte de éstos**. Ayudan a la formación de hueso y reducen el riesgo de fracturas.

Farmacocinética

Se administran por vía oral y su absorción se reduce de manera importante en presencia del calcio. Se unen a los huesos durante varios meses o años. No se metabolizan, y la parte del medicamento que no se encuentre unida al hueso es eliminada a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Los bifosfonatos se utilizan para **prevención y tratamiento de osteoporosis**, enfermedad de Paget, hipercalcemia y mieloma múltiple. Deben ser administrados en ayuno con un vaso de agua y con el estómago vacío. El alendronato y el risedronato son los más empleados. La dosis del alendronato va de 5 a 40 mg al día y se presenta en tabletas de 5, 10 y 40 mg. En tanto que el risedronato se presenta en tabletas de 5 y 30 mg. La dosis usual es de 5 a 30 mg/día.

Reacciones adversas

La **dispepsia y las náuseas** son los efectos colaterales más frecuentes. **El alendronato produce ulceración esofágica** si no se ingiere con abundante agua.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso de los bifosfonatos en caso de hipersensibilidad.

Autoevaluación

1. Una mujer de 78 años de edad es llevada al servicio de ortopedia para valoración, en los últimos dos años ha sufrido tres fracturas. La imagen de densidad ósea demuestra un adelgazamiento significativo en el hueso. ¿Cuál de los siguientes medicamentos no debe ser considerado para su tratamiento?
   a) Risedronato.
   b) Calcitriol.
   c) Carbonato de calcio.
   d) Calcitonina de salmón.

2. Una mujer de 64 años de edad llega al servicio de urgencias con signos y síntomas de hipocalcemia, entre ellos adormecimiento de los labios, lengua, manos, pies y espasmos musculares. El examen de laboratorio informa calcio sérico de 5 mg/dl (valor normal 8.5 a 10.5 mg/dl). ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más adecuado para el tratamiento de la paciente?
   a) Carbonato de calcio.
   b) Alendronato.
   c) Gluconato de calcio.
   d) Calcitonina.

3. Una mujer de 70 años de edad acude a consulta quejándose de dolor lumbar y disminución progresiva de su estatura. Ante la sospecha de osteoporosis se realiza densitometría ósea la cual confirma el diagnóstico. ¿Cuál de los siguientes elementos sería el manejo más adecuado en este caso?
   a) Risedronato.
   b) Calcitonina.
   c) Vitamina E.
   d) Naproxeno.

4. Un hombre de 80 años de edad en tratamiento por osteoporosis es trasladado al servicio de urgencias por presentar sangrado del tubo digestivo alto, el enfermo toma de forma regular su medicamento para el control de la osteoporosis, al parecer con poca ingesta de agua. Es valorado por el servicio de gastroenterología y se realiza endoscopia alta que demuestra úlcera esofágica. Si la úlcera esofágica se relaciona con un medicamento, ¿cuál de los siguientes sería el agente causal?
   a) Calcitriol.
   b) Alendronato.
   c) Calcitonina de salmón.
   d) Paracetamol.

5. Un hombre de 50 años de edad acude al servicio de urgencias por presentar dolor severo de cadera y de rodilla que no se alivia con antiinflamatorios no esteroideos. Ante la sospecha de una afectación ósea, se realizan una serie de radiografías que le confirman la presencia de enfermedad de Paget, además los electrólitos tienen valores elevados de calcio. ¿Cuál de las siguientes elecciones sería la más adecuada para tratar esta afectación?
   a) Calcitonina.
   b) Hormona paratiroidea (PTH).
   c) Vitamina D.
   d) Gluconato de calcio.

6. ¿Cómo actúa el medicamento elegido en el numeral anterior?
   a) Inhibe la actividad de los osteoclastos y disminuye la reabsorción renal de calcio.
   b) Aumenta la absorción de calcio a nivel del intestino.
   c) Estimula la reabsorción de calcio a nivel del riñón.
   d) Disminuye la fijación de calcio en el hueso.

7. ¿Qué efecto adverso común del fármaco se le debe advertir al paciente citado en los dos numerales anteriores?
   a) Náuseas.
   b) Estreñimiento.
   c) Somnolencia.
   d) Úlcera gástrica.

8. ¿Cuál de los siguientes fármacos no pertenece al grupo de los bifosfonatos?
   a) Etidronato.
   b) Carbonato.
   c) Alendronato.
   d) Risedronato.

9. ¿Cuál de los siguientes no es considerado como hormona calciotropa?
   a) Hormona paratiroidea.
   b) Calcitonina.
   c) Calcitriol.
   d) Somatostatina.

10. En términos generales, la actividad de la hormona paratiroidea en el organismo depende de los niveles circulantes de:
    a) Fósforo.
    b) Sodio.
    c) Potasio.
    d) Calcio.

Sección V
Farmacología gastrointestinal

CONTENIDO

Capítulo

20 Fármacos utilizados para el control de la acidez gástrica y de la enfermedad acidopéptica

21 Fármacos utilizados en los trastornos de la motilidad

Capítulo 20 Fármacos utilizados para el control de la acidez gástrica y de la enfermedad acidopéptica

La enfermedad acidopéptica es una de las causas más frecuentes de consulta en la medicina de primer contacto. Como su nombre lo indica, se desarrolla a partir de la acción del **ácido clorhídrico (HCl)** y la enzima llamada **pepsina**.

La enfermedad acidopéptica incluye a la **enfermedad por reflujo gastroesofágica, gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal**, así como al **síndrome de Zollinger-Ellison**. El punto de vista tradicional de los clínicos es que la enfermedad acidopéptica se desarrolla como resultado de un desequilibrio entre los factores agresores y protectores de la mucosa gastrointestinal.

Los factores agresores se dividen en dos grupos: 1) **endógenos** (que incluyen HCl, pepsina y la bilis) y 2) **exógenos** (estrés, tabaco, alcohol, antiinflamatorios no esteroideos [AINE] y *Helicobacter pylori*).

Los factores protectores de la mucosa son prostaglandinas, la secreción de moco y bicarbonato, la regeneración epitelial y la microcirculación.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Se manifiesta en clínica por **pirosis**, la cual es considerada como un síntoma cardinal. El paciente la manifiesta como dolor quemante retrosternal, es común que se presente 30 a 60 minutos después de comidas abundantes.

Otro de los síntomas frecuentes es la **regurgitación gástrica** que, junto con la pirosis, determinan una especificidad de 89 y 95%, de manera respectiva, para establecer el diagnóstico.

En ocasiones ocurren náuseas, vómito, sialorrea, eructos, halitosis, y en la fase avanzada llega a observarse disfagia, disfonía, tos y faringitis.

Estudios realizados en la enfermedad por reflujo gastroesofágico demuestran una disminución en la presión del esfínter esofágico inferior de 30 a 40% y en la mayor parte de los casos la enfermedad se relaciona con la obesidad.

Gastritis

La inflamación de la superficie interna del estómago se llama gastritis, desde el punto de vista clínico se manifiesta por **anorexia**, **náuseas** y **dolor epigástrico** que aparece después de los alimentos debido a la liberación del HCl. En fase crónica se observa erosión de la mucosa, lo que ocasiona úlceras gástricas.

Úlceras gástrica y duodenal

La úlcera gástrica es más frecuente en pacientes entre la cuarta y sexta décadas de la vida, desde el punto de vista clínico se manifiesta por **hematemesis** y **evacuaciones melénicas**.

En cuanto a la úlcera duodenal, se presenta en personas menores de 40 años de edad, y en más de 95% de los casos es secundaria a infección por *Helicobacter pylori*. En clínica se manifiesta por **dolor epigástrico** de inten-

161

Figura 20-1. Estructura del estómago.

sidad variable. Por lo general, el dolor aparece antes de la hora habitual de los alimentos y en la madrugada.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Es una enfermedad rara en la que un tumor benigno produce grandes cantidades de gastrina, que estimula la producción del ácido clorhídrico. El exceso de producción de gastrina hace que cantidades muy elevadas de HCl sobrepasen los mecanismos de defensa del estómago y se desarrollan úlceras de difícil control.

La terapéutica de la enfermedad acidopéptica debe estar basada en un conocimiento profundo de la fisiología y de la anatomía del estómago, ya que tienen un papel fundamental en la producción del ácido clorhídrico.

El estómago es la porción del tracto digestivo que se extiende entre el esófago y el duodeno. En decúbito supino, suele localizarse en el cuadrante superior izquierdo, aunque ocupa parte de las regiones del epigastrio, mesogastrio e hipocondrio izquierdo. Tiene una forma de "J" en la mayoría de las personas. Cuando está vacío tiene un calibre ligeramente mayor que el intestino grueso, pero se puede expandir de manera considerable y tiene capacidad para almacenar hasta 2 o 3 L de alimento. El estómago se divide en cinco porciones: **cardiaca** o **cardias**, **fondo**, **cuerpo**, **antro** y **píloro**; cada una de ellas está conformada por células distintas (figura 20-1).

El **fondo** está formado por **células mucosas** que son responsables de la producción de moco. El **cuerpo** está constituido por **células parietales o células oxínticas** que secretan el ácido clorhídrico; dichas células también secretan el factor intrínseco que es necesario para la absorción de la vitamina B_{12}. El **antro** está formado por las **células principales** y las **células G**, éstas son las responsables de la producción de pepsinógeno y gastrina, respectivamente.

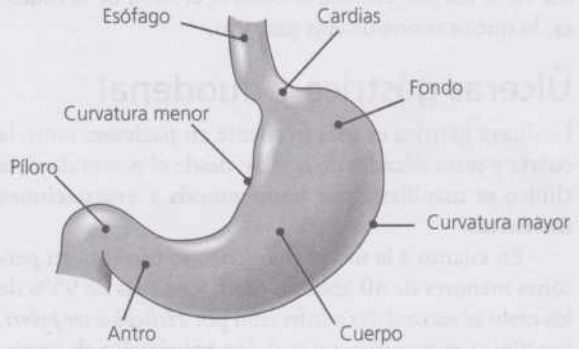

Figura 20-1. Estructura del estómago.

El estómago tiene cinco funciones fundamentales: motora, secretora, endocrina, inhibidora de la población bacteriana ingerida y actúa como defensa contra la absorción de sustancias nocivas o tóxicas. La función central para el control de la acidez gástrica y de la enfermedad acidopéptica es la secretora.

En el estómago, en condiciones fisiológicas se producen a diario cerca de 1 000 a 1 500 ml de un líquido llamado jugo gástrico, el cual está compuesto por sales, agua, electrólitos como potasio y sodio, ácido clorhídrico, pepsina, factor intrínseco y moco.

La secreción del jugo gástrico —y en específico la de las células parietales— está determinada por diversos factores tanto extrínsecos como locales. De los extrínsecos, la función del sistema nervioso es el principal, junto con la función del nervio vago y de los plexos nerviosos entéricos, así como de las hormonas gastrointestinales liberadas de forma local tanto en el estómago, como en otros segmentos del tubo digestivo.

Dentro de las funciones secretoras del estómago se encuentra en primer lugar, la producción del ácido clorhídrico que resulta de la unión de los hidrogeniones con el cloro y que inicia la digestión al activar el pepsinógeno formándose pepsina. El moco gástrico y las glucoproteínas protegen a la mucosa y junto con el agua disuelven y diluyen el material gástrico para que se inicie su digestión.

El aumento de la secreción ácida está dividido en tres fases: **cefálica**, **gástrica** e **intestinal**. La fase cefálica se produce por el aspecto visual, el olor y el sabor de la comida, y se lleva a cabo por estimulación del nervio vago. La etapa gástrica se produce por distensión del estómago al recibir los alimentos. Por último, la intestinal tiene lugar por la presencia de quimo en el duodeno, el cual inicia respuestas nerviosas y endocrinas que estimulan a la secreción ácida. En general, la participación de las tres fases de regulación de la secreción gástrica y digestiva está determinada por la función del sistema nervioso central y el nervio vago.

La regulación de la secreción ácida depende de las influencias neuroendocrinas principalmente por tres hormonas: **histamina**, **acetilcolina** y **gastrina**.

La célula parietal es el elemento fundamental en la producción del ácido clorhídrico, posee tres tipos básicos de receptores en su superficie, cada uno de ellos interac-

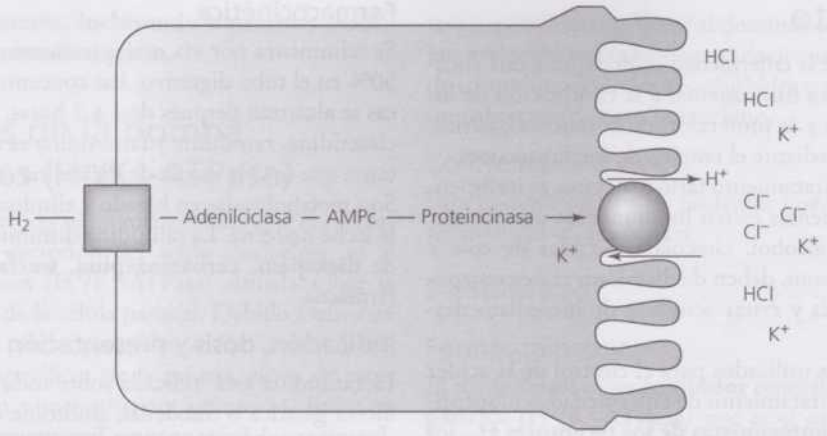

Figura 20-2. Producción del ácido clorhídrico en la célula parietal del estómago, mediante la activación del receptor H_2.

túa con moléculas que se consideran los estimuladores directos más importantes para la secreción del ácido clorhídrico: **receptor H_2 de histamina, receptor de acetilcolina** y **receptor de gastrina**.

Cuando la histamina interactúa con su receptor, induce la estimulación de la adenilciclasa, una enzima que se encuentra en la superficie de la membrana, produciendo como resultado el aumento de la concentración de trifosfato de adenosina (ATP) intracelular lo que, a su vez, aumenta la concentración de la adenosina 3′-5′ monofosfato. Esto activa a una proteincinasa que interactúa con la enzima ATPasa de hidrógeno y potasio (bomba de los protones) H^+/K^+-ATPasa, lo que produce la secreción de hidrógeno que se une con el cloro para formar el ácido clorhídrico (figura 20-2).

Cuando son activados los receptores de acetilcolina y gastrina, aumentan la permeabilidad de la membrana al calcio y éste activa a la bomba de los protones, lo que trae como consecuencia la secreción de hidrógeno (figura 20-3).

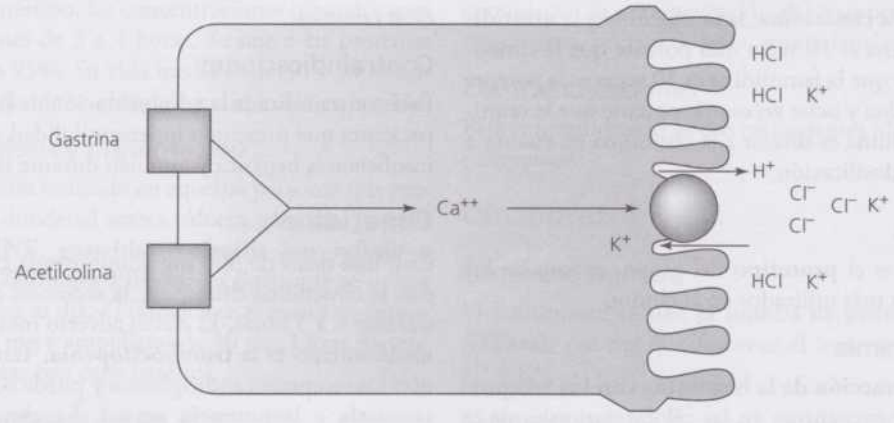

Figura 20-3. Producción del ácido clorhídrico en la célula parietal del estómago, mediante la activación de los receptores gastrina y acetilcolina.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad acidopéptica está encaminado de manera fundamental a la eliminación de los factores agresores y la protección de la mucosa gástrica, lo que se logra mediante el empleo de medicamentos.

Además del tratamiento farmacológico, es indispensable que los pacientes eviten los alimentos muy condimentados, café, alcohol, chocolate, bebidas de cola y cigarrillos. Asimismo, deben de disminuir el peso corporal, evitar el estrés y evitar acostarse de inmediato después de comer.

Los fármacos utilizados para el control de la acidez gástrica y para el tratamiento de enfermedad acidopéptica incluyen a los **antagonistas de los receptores H_2**, los **inhibidores de la bomba de protones**, los **antiácidos, protectores de la mucosa** y los **antibióticos** para la erradicación del *Helicobacter pylori* (amoxicilina y claritromicina).

Antagonistas del receptor H_2

En el desarrollo de agentes que antagonizan selectivamente la histamina a nivel de su receptor en la célula parietal, destaca la importancia de la histamina endógena en el control de la secreción ácida. Hoy día existen en el mercado cuatro antagonistas de los receptores H_2 para tratamiento de la enfermedad acidopéptica. Cabe recordar que la enfermedad acidopéptica incluye úlcera péptica (gástrica y duodenal) reflujo gastroesofágico y estados hipersecretores patológicos como el síndrome de Zollinger-Ellison. Los cuatro medicamentos en uso son la **ranitidina**, la **cimetidina**, la **famotidina** y la **nizatidina**. La ranitidina es 10 veces más potente que la cimetidina, mientras que la famotidina es 30 veces más potente que la cimetidina y ocho veces más potente que la ranitidina. La nizatidina es similar a la ranitidina en cuanto a su potencia y dosificación.

Ranitidina

La ranitidina es el **prototipo** del grupo, es uno de los medicamentos más utilizados en la clínica.

Farmacodinamia

Inhibe la interacción de la histamina con los receptores H_2 que se encuentran en las células parietales de la mucosa gástrica, lo que disminuye la secreción del ácido clorhídrico.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa. Se absorbe en 50% en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 2 horas. La vida media de cimetidina, ranitidina y famotidina es de 2 a 3 horas; en tanto que la vida media de nizatidina es de hora y media. Son metabolizadas en hígado y eliminadas por la orina y la leche materna. La ranitidina disminuye la eliminación de **diazepam**, **carbamazepina**, **warfarina**, entre otros fármacos.

Indicación, dosis y presentación

La ranitidina está indicada sobre todo en pacientes con úlcera gástrica o duodenal, síndrome de Zollinger-Ellison, **prevención de gastritis por estrés y esofagitis por reflujo**. Otras indicaciones para el empleo de la ranitidina incluyen la prevención preoperatoria de la neumonía aspirativa y el tratamiento coadyuvante de la insuficiencia pancreática. La dosis que se administra por vía oral es de una tableta de 150 mg cada 12 horas o una tableta de 300 mg al acostarse.

La dosis por vía intravenosa es de una ampolleta de 50 mg, se diluye en 20 ml de solución fisiológica y se pasa lentamente cada 8 o 12 horas. La ranitidina se presenta en tabletas de 15 y 300 mg y ampolletas de 50 mg. Otras presentaciones: jarabe y solución oral.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes que se pueden presentar después de la administración de la ranitidina son síntomas gastrointestinales: náuseas, diarrea o estreñimiento; cefalea, fatiga, vértigo, visión borrosa, **prurito** y **erupción cutánea**.

Contraindicaciones

Está contraindicada la administración de la ranitidina en pacientes que presentan hipersensibilidad al compuesto, insuficiencia hepática y también durante la **lactancia**.

Cimetidina

Con una dosis de 300 mg administrada cuatro veces al día, la cimetidina disminuye la secreción ácida en 70% durante 4 a 5 horas. El efecto adverso más frecuente del medicamento es la **trombocitopenia**. También antagoniza los receptores androgénicos y puede ocasionar **ginecomastia** e **impotencia sexual**. La cimetidina es un **inhibidor competitivo del citocromo P-450 y puede aumentar la vida media de medicamentos metaboli-**

zados por este sistema, incluyendo warfarina, teofilina, fenitoína y **benzodiazepinas**.

Inhibidores de la bomba de protones (H^+/K^+-ATPasa)

En capítulos anteriores se ha mencionado que el mediador final para la secreción del ácido clorhídrico es la bomba de protones (H^+/K^+-ATPasa) situada sobre la membrana apical de la célula parietal. Debido a que ésta es exclusiva de las células parietales, se han creado diversos inhibidores específicos de la misma, cinco de estos inhibidores se han autorizado para aplicación clínica en Estados Unidos, **omeprazol**, **pantoprazol**, **lanzoprazol**, **rabeprazol** y **esomeprazol**. Estos inhibidores son más efectivos que los antagonistas de los receptores H_2, inhiben de manera irreversible la bomba de protones (H^+/K^+-ATPasa), una sola dosis al día inhibe alrededor de 100% de la secreción ácida gástrica.

Omeprazol

El omeprazol es el mejor representante de este grupo.

Farmacodinamia

Inhibe la bomba de protones (H^+/K^+-ATPasa), lo cual produce una disminución en la producción del ácido clorhídrico.

Farmacocinética

El omeprazol se administra por vía oral y parenteral. Cuando es administrado por vía oral se absorbe muy rápido en el intestino, las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 3 a 4 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 95%. Su vida media es de 30 a 90 minutos. Es metabolizado en el hígado y eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

El omeprazol está indicado en aquellas personas que presentan úlcera duodenal activa, **úlcera gástrica**, **gastropatía por AINE**, **gastritis**, **esofagitis por reflujo** y **síndrome de Zollinger-Ellison**. La dosis que se utiliza es de 20 a 40 mg al día. El fármaco se presenta en cápsulas de 20 y 40 mg y ampolletas de 40 mg. Otras presentaciones: tabletas con capa entérica.

Reacciones adversas

Las reacciones relacionadas con la administración del omeprazol son síntomas gastrointestinales: vómito, diarrea o estreñimiento, dolor abdominal; **tos**, **dolor muscular**, **erupción cutánea** y agranulocitosis. La disminución de la producción del ácido clorhídrico puede dar lugar a un **sobrecrecimiento bacteriano**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad al compuesto.

Pantoprazol

Farmacodinamia

El pantoprazol es un **inhibidor específico de la enzima gástrica (H^+/K^+-ATPasa)** que es el origen de la secreción ácida por las células parietales del estómago.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 3 horas. Se une a las proteínas plasmáticas hasta 98%. Su vida media es de una hora. Es metabolizado en el hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

El pantoprazol es muy útil para el tratamiento de **úlcera gástrica**, **esofagitis por reflujo** y **úlcera duodenal** relacionada a *Helicobacter pylori*. La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día por las mañanas. El medicamento se presenta en tabletas de 20 y 40 mg y ampolletas de 40 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan de forma más común con la administración del pantoprazol son diarrea, mareo, prurito, astenia, somnolencia y vértigo.

Contraindicaciones

Está contraindicado su uso en pacientes hipersensibles al compuesto.

Lanzoprazol

Farmacodinamia

El lanzoprazol **inhibe la bomba de protones (H^+/K^+-ATPasa),** enzima que favorece el intercambio de iones H^+ y K^+.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Se absorbe en el tubo digestivo, y las concentraciones plasmáticas se alcanzan después

de dos horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 97%. Su vida media es de dos horas. Es metabolizado en hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

El lanzoprazol se utiliza principalmente para el tratamiento de **úlcera duodenal**, **úlcera gástrica**, **reflujo gastroesofágico**, **esófago de Barrett**, **síndrome de Zollinger-Ellison** y **erradicación del *Helicobacter pylori*** en asociación con la **claritromicina** y la **amoxicilina**. La dosis que se maneja es de 15 mg al día antes del desayuno durante 4 a 8 semanas. El lanzoprazol se presenta en cápsulas de 15 y 30 mg. Otras presentaciones: tabletas con capa entérica.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más observadas después de la administración del medicamento son cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómito y erupción cutánea.

Contraindicaciones

No se recomienda su administración en pacientes hipersensibles al compuesto.

Antiácidos

Durante muchas décadas el único tratamiento disponible para la enfermedad acidopéptica fue la neutralización del ácido gástrico con antiácidos, a pesar de la escasez de estudios controlados que documenten su eficacia. La mayor parte de los preparados antiácidos son los **hidróxidos (de aluminio y magnesio)** y **aloglutamol**, aunque también se emplean bicarbonato de sodio y carbonato de calcio.

Farmacodinamia

Los antiácidos son **bases débiles que reaccionan con el ácido clorhídrico gástrico para formar cloruros, agua y dióxido de carbono**, por lo que neutralizan al ácido clorhídrico secretado y producen aumento en el pH gástrico.

Farmacocinética

Se administran por vía oral. Es variable el grado en que se absorben los distintos antiácidos. Los que contienen aluminio, calcio o magnesio se absorben menos que los que contienen bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$). Son eliminados por orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Los antiácidos están indicados principalmente como **tratamiento sintomático de las enfermedades acidopépticas del tracto gastrointestinal superior**. Entre ellas se incluyen esofagitis por reflujo, úlceras gástricas y duodenales. La dosis que se recomienda es de una tableta 4 a 6 veces al día, 1 a 3 horas después de ingestión de alimentos y antes de acostarse o una cucharada 4 a 6 veces al día. El hidróxido de aluminio se presenta en tabletas de 200 mg y suspensión, y el hidróxido de magnesio está disponible en suspensión.

Reacciones adversas

Los efectos adversos que llegan a presentarse después de la administración de los antiácidos son **náuseas**, **distensión abdominal**, cambios en los hábitos intestinales manifestados por **diarrea o estreñimiento**. La diarrea se presenta con mayor frecuencia con el uso de hidróxido de magnesio, en tanto que es más común que ocurra estreñimiento con la administración del hidróxido de aluminio.

Contraindicaciones

Está contraindicado administrar hidróxido de aluminio en pacientes con **insuficiencia renal**, porque puede ocasionar osteoporosis y encefalopatía.

Aloglutamol

El aloglutamol es un medicamento recién introducido en el mercado y que se utiliza para neutralizar el ácido clorhídrico formado.

Farmacodinamia

Se combina con el ácido clorhídrico secretado formándose cloruro de aluminio y clorhidrato de tri-hidroxi-metil-amino-metano. **Debido a su acción alcalinizadora, produce aumento en la presión del esfínter esofágico inferior e inhibe el reflujo gastroesofágico.**

Farmacocinética

Se administra por vía oral, no se absorbe en el tubo digestivo. No se metaboliza y es eliminado a través de las heces.

Indicación, dosis y presentación

El aloglutamol se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de **esofagitis por reflujo**, **gastritis**, **úlcera gástrica** y **úlcera duodenal**, así como **hernia hiatal**. La

dosis que se emplea es de 1 tableta masticable o una cucharada de 5 ml, 1 a 3 horas después de cada comida y al acostarse. El fármaco se presenta en tabletas masticables de 500 mg y frasco con polvo de 120 ml para reconstituir.

Reacciones adversas

Se han informado pocas reacciones secundarias, las más frecuentes son náuseas.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en caso de hipersensibilidad al compuesto.

Protectores de la mucosa gástrica

En este grupo están el **misoprostol** y el **sucralfato**, los cuales aumentan los mecanismos de protección de la mucosa gástrica.

Misoprostol

El misoprostol es un **análogo de las prostaglandinas E_1**. En el estómago produce aumento en el flujo sanguíneo de la mucosa y estimula la secreción de moco y bicarbonato.

Farmacodinamia

Produce una acción protectora de la mucosa gástrica, favoreciendo los mecanismos de defensa naturales de la mucosa. Combina las actividades gástricas antisecretora y protectora de la mucosa.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y parenteral. Se absorbe en el tracto gastrointestinal. Su vida media es de 30 minutos. Es metabolizado en el hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

El misoprostol se usa sobre todo para el **tratamiento y prevención de úlceras duodenales causadas por los AINE y la inducción del trabajo de parto**. La dosis que se administra es de 400 a 800 microgramos al día en dosis divididas. El fármaco se presenta en tabletas de 100 y 200 microgramos o ampolletas de 120 y 500 microgramos. Otras presentaciones: comprimidos vaginales.

Reacciones adversas

Las reacciones relacionadas con la administración del medicamento incluyen diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal; **alteraciones ginecológicas**: microrragias, dismenorrea y hemorragia vaginal.

Contraindicaciones

Está contraindicado su uso durante el **embarazo** y en pacientes en quienes se sabe son hipersensibles a las prostaglandinas.

Sucralfato

El sucralfato es un **agente citoprotector gástrico** el cual está formado por una sal de aluminio (hidróxido de polialuminio) y de un disacárido llamado octasulfato de sacarosa.

Farmacodinamia

Se adhiere en el sitio de la lesión ulcerosa y forma una capa protectora contra el ácido clorhídrico, las pepsinas y las sales biliares, lo que favorece la cicatrización. Además, **estimula la síntesis endógena de las prostaglandinas en la mucosa e inhibe la pepsina**.

Farmacocinética

El sucralfato se administra por vía oral. Sólo se absorbe una pequeña cantidad (3%) a través de la mucosa gastrointestinal, no se metaboliza. Es eliminado en las heces.

Indicación, dosis y presentación

El sucralfato se indica en pacientes con **úlceras duodenales** y **gástricas**. La dosis que se recomienda es de una tableta cada ocho horas durante 4 a 8 semanas. El fármaco se presenta en tabletas de 1 g.

Reacciones adversas

La administración del medicamento puede ocasionar alteraciones gastrointestinales como **náuseas**, diarrea o estreñimiento y erupción cutánea.

Contraindicaciones

No se debe administrar en pacientes hipersensibles al compuesto.

Autoevaluación

1. Una secretaria de 35 años de edad se queja de dolor en el área epigástrica y pirosis en ocasiones. Se le practicó endoscopia con toma de biopsia positiva a *Helicobacter pylori*. ¿Cuál de entre los siguientes fármacos constituye la mejor elección para el tratamiento de esta paciente?
   a) Ranitidina + omeprazol + amoxicilina.
   b) Cimetidina + claritromicina + lanzoprazol.
   c) Claritromicina + lanzoprazol + amoxicilina.
   d) Amoxicilina + famotidina + pantoprazol.

2. Una mujer de 58 años de edad tiene artritis reumatoide desde hace dos años, llega al servicio de urgencias por presentar hematemesis en varias ocasiones. La paciente toma diclofenaco desde hace una semana por dolor articular. Es valorada por el servicio de gastroenterología y ahí se le realiza endoscopia alta de urgencia que pone de manifiesto gastritis erosiva. ¿Cuál de los siguientes fármacos debe estar incluido en el manejo adecuado para la paciente?
   a) Ranitidina y suspensión del diclofenaco.
   b) Hidróxido de aluminio + famotidina.
   c) Sucralfato + omeprazol.
   d) Aloglutamol + ranitidina.

3. Una mujer de 45 años de edad es valorada a lo largo de numerosas visitas por el servicio de gastroenterología por un cuadro de gastritis severa. En estudios adicionales se observan niveles elevados de gastrina. ¿Cuál de los siguientes sería más útil para tratarla?
   a) Ranitidina.
   b) Misoprostol.
   c) Pantoprazol.
   d) Sucralfato.

4. Un hombre obeso de 58 años de edad con hernia hiatal acude a su médico familiar por manifestar ardor del estómago. El clínico le recomienda tomar de forma regular antiácido después de los alimentos. ¿Cuál de los siguientes sería una buena elección en este caso?
   a) Hidróxido de aluminio.
   b) Aloglutamol.
   c) Carbonato de calcio.
   d) Hidróxido de magnesio.

5. Una mujer de 32 años de edad con embarazo de 12 semanas, acude a su gastroenterólogo por presentar dolor abdominal en área epigástrica, así como pirosis. El gastroenterólogo decide iniciar tratamiento con un medicamento que ayuda a la paciente de esta alteración. ¿Cuál de los siguientes constituye una contraindicación para dicha paciente?
   a) Omeprazol.
   b) Misoprostol.
   c) Aloglutamol.
   d) Ranitidina.

6. Una estudiante de octavo semestre de medicina se queja de dolor abdominal en el área epigástrica. Al ingerir alimentos o utilizar antiácidos se alivia el dolor. No tiene buenos hábitos dietéticos y usa de forma ocasional aspirina para cefalea. Se le practicó endoscopia alta que pone de manifiesto úlcera duodenal. ¿Cuál es la etiología más probable de la úlcera duodenal?
   a) Uso de forma ocasional de aspirina.
   b) Infección por *Helicobacter pylori*.
   c) Tumor secretor de gastrina.
   d) Estrés por los exámenes finales.
   e) Malos hábitos dietéticos.

7. ¿Cuál de los siguientes sería más útil para tratar a la paciente mencionada en el numeral anterior?
   a) Ranitidina + omeprazol.
   b) Claritromicina + omeprazol.
   c) Sucralfato + ranitidina.
   d) Modificación en hábitos dietéticos.

8. Una mujer de 65 años de edad tiene insuficiencia renal crónica, sufre de dolor epigástrico y pirosis de manera periódica desde hace tres meses. Acude para valoración al servicio de gastroenterología y se establece un diagnóstico de gastritis. El gastroenterólogo decide iniciar tratamiento con un antiácido después de los alimentos. ¿Cuál de los siguientes antiácidos constituye una contraindicación en la paciente?
   a) Carbonato de calcio.
   b) Aloglutamol.
   c) Bicarbonato de sodio.
   d) Hidróxido de magnesio.
   e) Hidróxido de aluminio.

9. Una mujer de 56 años de edad acude al servicio de gastroenterología para valoración por dolor epigástrico. La paciente toma de forma regular diclofenaco desde hace cinco meses por dolor lumbar. El gastroenterólogo sospecha una gastritis y decide iniciar un medicamento para ayudar a la paciente. ¿Cuál de los siguientes sería el más útil en este caso?
   a) Ranitidina.
   b) Sucralfato.
   c) Hidróxido de aluminio.
   d) Pantoprazol.

10. Una secretaria de 45 años de edad tiene artritis reumatoide recién diagnosticada, la paciente va a iniciar tratamiento con AINE y está preocupada porque había leído que estos medicamentos causan úlcera gástrica. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el más recomendable para prevenir úlcera gástrica por AINE?

a) Aloglutamol.
b) Misoprostol.
c) Ranitidina.
d) Hidróxido de aluminio.

Capítulo 21 Fármacos utilizados en los trastornos de la motilidad

Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipomotilidad gastrointestinal

La hipomotilidad gastrointestinal es una de las alteraciones más frecuentes del tracto gastrointestinal, afectando por lo general al **estómago** y **colon**.

La afectación del estómago produce un retardo en el vaciamiento gástrico y desde el punto de vista clínico se manifiesta por náuseas, vómito, regurgitación, saciedad precoz y distensión abdominal. En cambio, en el colon se manifiesta por estreñimiento.

Los fármacos que estimulan la función motora gastrointestinal se conocen como **procinéticos** e incluyen la **metoclopramida**, **cisaprida**, **cinitaprida** y **eritromicina**.

Metoclopramida

Es el principal representante de este grupo, es un medicamento sintético derivado del ácido paraminobenzoico. Como **potente inhibidor de la dopamina, actúa bloqueando los receptores dopaminérgicos tanto centrales como periféricos** (plexo mientérico), facilitando la acción colinérgica en la parte proximal del tubo digestivo.

Farmacodinamia

Actúa bloqueando los receptores dopaminérgicos D_2. En el tubo digestivo la metoclopramida aumenta la presión del esfínter esofágico inferior, produce incremento en la motilidad gástrica, favorece la relajación del píloro; por tanto, estos efectos se combinan para acelerar el vaciamiento gástrico y reducir el reflujo desde duodeno y estómago hacia esófago.

Farmacocinética

La metoclopramida se administra por vía oral e intravenosa. Se absorbe en el tubo digestivo después de su administración oral. Se distribuye en la mayor parte de los tejidos, **atraviesa la barrera hematoencefálica** y **placenta**. Tiene una vida media de 4 a 6 horas. No se metaboliza y es eliminada en heces y orina.

Indicación, dosis y presentación

La metoclopramida es el **tratamiento de elección en pacientes con gastroparesia diabética**, además es muy útil en pacientes con **reflujo gastroesofágico** y **vómitos**. La dosis que se administra es de 10 mg 2 a 4 veces al día antes de los alimentos y a la hora de acostarse. El fármaco se presenta en tabletas de 5 y 10 mg y en ampolletas de 10 mg. Otras presentaciones: solución.

Reacciones adversas

Las reacciones más comunes después de la administración de la metoclopramida son somnolencia, fatiga, náuseas, erupción cutánea, diarrea, arritmias cardiacas, alteraciones menstruales, galactorrea y **manifestaciones extrapiramidales**.

Contraindicaciones

La metoclopramida está contraindicada en pacientes con **oclusión intestinal** y **enfermedad de Parkinson**.

Cisaprida

La cisaprida, junto con la metoclopramida, son consideradas como los estimulantes más selectivos de la motilidad.

Farmacodinamia

Produce aumento en la motilidad gastrointestinal por **estimulación de liberación de acetilcolina**. En el plexo mientérico, tiene efecto sobre los **receptores de serotonina 5-HT4**. Aumenta la presión del esfínter esofágico inferior y acelera el vaciamiento gástrico.

Farmacocinética

La cisaprida se administra por vía oral. Se absorbe en el tubo digestivo. Su vida media es de 2 a 3 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 98%. Es metabolizada en el hígado y eliminada por orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

La cisaprida se emplea en los pacientes con **reflujo gastroesofágico**, **hipomotilidad del colon** y **estreñimiento idiopático crónico**. La dosis que se utiliza es de 5 a 10 mg 3 a 4 veces al día, antes de los alimentos y al acostarse. Se presenta en tabletas de 5, 10 y 20 mg, y suspensión de 1 mg/ml.

Reacciones adversas

Su administración puede ocasionar diarrea, dolor abdominal y **arritmias ventriculares**.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en pacientes con **alteraciones del ritmo**, personas **mayores de 65 años** y en quienes se sabe son hipersensibles al compuesto.

Cinitaprida

Es un fármaco procinético, introducido de manera reciente en el mercado y que parece no tener riesgos cardiovasculares.

Farmacodinamia

Produce **aumento en la liberación de la serotonina**, ejerce acción procinética desde el esfínter esofágico inferior hasta el intestino grueso. También facilita el vaciamiento gástrico.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe en el tubo digestivo, las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de dos horas. Su vida media es de 3 a 5 horas.

Indicación, dosis y presentación

Está indicada en el tratamiento de **reflujo gastroesofágico** y los **trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal**. La dosis que se recomienda es de un comprimido tres veces al día, 15 minutos antes de cada comida. El fármaco se presenta en comprimido y sobre de 1 mg. Otras presentaciones: solución.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes informadas después de la administración de cinitaprida incluyen una ligera **somnolencia**. Si se sobrepasan las dosis recomendadas llegan a ocurrir reacciones extrapiramidales con espasmo de los músculos de la cara, cuello y lengua, mismos que desaparecen al suspender el medicamento.

Contraindicaciones

No se debe de utilizar en caso de hipersensibilidad, obstrucción o perforación intestinal.

Eritromicina

Es un antibiótico que pertenece al grupo de los **macrólidos**. Posee actividad procinética en el estómago. Es un potente **agonista de la motilina**. Se ha informado su eficacia en pacientes con gastroparesia diabética y seudoobstrucción intestinal.

Reguladores de la motilidad del tracto intestinal inferior

Son los medicamentos más utilizados en los trastornos de la motilidad intestinal, principalmente en el manejo del **síndrome de colon irritable**. Cabe recordar que dicho padecimiento se caracteriza por un conjunto de síntomas inespecíficos como dolor tipo cólico, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea o ambos y la ausencia de un proceso patológico orgánico detectable. Algunos pacientes experimentan periodos alternos de diarrea y estreñimiento. Los reguladores de la motilidad del tracto intestinal inferior incluyen al **tegaserod** y la **trimebutina**.

Tegaserod

El tegaserod es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento del síndrome de colon irritable, cuya manifestación principal es el estreñimiento.

Farmacodinamia

Es un **agonista parcial de los receptores 5-HT4**, la activación de éstos en el tracto gastrointestinal estimula el reflejo peristáltico y la secreción intestinal, además, inhibe la sensibilidad visceral. Por lo que el fármaco normaliza la motilidad alterada a lo largo del tracto gastrointestinal.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, es absorbido con rapidez en el tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de una hora. Se une en 98% a las proteínas plasmáticas. Se distribuye de manera amplia en los tejidos del organismo. Su vida media es de 7 a 12 horas. Es metabolizado en hígado y excretado a través de la orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

El tegaserod se utiliza en el **tratamiento del síndrome del intestino irritable cuya manifestación principal es el estreñimiento**. La dosis es de 6 mg dos veces al día, 30 minutos antes de las comidas. El fármaco se presenta en tabletas de 6 mg.

Reacciones adversas

El efecto colateral más frecuente informado con el uso de este medicamento es la **diarrea**.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en caso de hipersensibilidad, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática grave y antecedentes de obstrucción intestinal.

Trimebutina

La trimebutina es un agente espasmolítico de origen sintético.

Farmacodinamia

Regulariza la actividad motora a nivel gastrointestinal por medio de un control que evita la hipermotilidad o la hipomotilidad de la musculatura lisa. No modifica la motilidad normal, pero regulariza la actividad intestinal anormal.

Farmacocinética

La vía de administración de este fármaco es la oral y se absorbe en el tubo digestivo. Se une de forma parcial con las proteínas plasmáticas. No se conoce bien el metabolismo de la trimebutina, aunque es un hecho que es eliminada principalmente por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La trimebutina se utiliza sobre todo para el tratamiento de síntomas asociados con el **síndrome de colon irritable, colon espástico, espasmos gastrointestinales y gastroenteritis**. La dosis que se maneja es de 200 mg tres veces al día antes de los alimentos. El fármaco se presenta en tabletas de 100 y 200 mg. Otras presentaciones: solución inyectable y suspensión.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes observadas son **boca seca**, náuseas, dolor epigástrico, diarrea, somnolencia, fatiga, vértigo y cefalea.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en quienes se sabe son hipersensibles al compuesto.

Laxantes

Los laxantes son **fármacos que producen un aumento del ritmo intestinal favoreciendo una mayor frecuencia en la formación de las heces**. Los laxantes se clasifican por su mecanismo de acción en varios rubros, los cuales se mencionan a continuación.

Laxantes formadores de bolo

Son sustancias preparadas a partir de las partes indigeribles de vegetales, frutas y semillas. Estando en el intestino grueso forman geles que facilitan su distensión y su estimulación así como aumento de la peristalsis. Este grupo incluye a los preparados de ***psyllium***, **metilcelulosa, salvado** y **policarbófilo**.

Laxantes suavizantes o lubricantes

Son aquellos que producen un espeso recubrimiento graso que cubre las heces, reblandeciéndolas, impidiendo la pérdida de agua y facilitando su eliminación. Los más importantes son **docusatos, aceite mineral** y **glicerina**.

Laxantes estimulantes

Son sustancias hidrolizadas en el intestino y producen aumento de la movilidad de los músculos de la pared intestinal. Poseen una acción directa sobre las terminaciones nerviosas del intestino, de manera especial en el colon. Los **senósidos A** y **B** son los más importantes de este grupo.

Laxantes osmóticos

Son sustancias no reabsorbibles que se combinan con el agua en el intestino favoreciendo su distensión y su contracción. Este grupo incluye a los catárticos salinos como el **citrato de magnesio** y el **hidróxido de magnesio**, el **sorbitol** y la **lactulosa**.

Psyllium plantago

Es de los más utilizados en la clínica. Es un **regulador intestinal que incrementa la formación de bolo**. Está preparado a partir de la cascarilla de la semilla de *plantago ovata*.

Farmacodinamia

Al estar en contacto con el agua en el intestino se expande y forma una masa blanda, no irritante, que aumenta el volumen. Dicho incremento estimula los movimientos peristálticos, la motilidad del intestino y promueve la defecación.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y comienza a actuar a las 12 a 72 horas, en ciertos pacientes tarda en hacer efecto hasta tres semanas. No se absorbe en la mucosa gastrointestinal por lo que no tiene acción generalizada, en el colon puede sufrir degradación por microorganismos y producir gas y agua.

Indicación, dosis y presentación

Está indicado en aquellos pacientes con **estreñimiento crónico, síndrome de colon irritable**, como coadyuvante en el **tratamiento de la enfermedad diverticular.** La dosis que se recomienda es de una cucharada y media disuelta en un vaso de agua, 1 a 3 veces al día. El medicamento se presenta en polvo.

Reacciones adversas

La administración del medicamento puede ocasionar **diarrea**, **cólicos**, irritación rectal y reacción alérgica.

Contraindicaciones

Está contraindicado su uso en *pacientes con náuseas, vómito, dolor abdominal agudo, sangrado rectal no diagnosticado, impacción fecal y obstrucción intestinal.*

Senósidos A y B

Los senósidos A y B son ***glucósidos hidrolizados por las bacterias del intestino grueso.***

Indicación, dosis y presentación

Están indicados en pacientes con hipotonía intestinal, estreñimiento funcional, en pacientes con hemorroides y en aquellos con cardiopatía isquémica. La dosis que se maneja es de 1 a 3 tabletas por la noche. Los senósidos A y B se presentan en tabletas de 187 mg. Otras presentaciones: solución, hojas y vainas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunes que se pueden presentar después de la administración de los senósidos A y B son náuseas, vómito, **cólico** y **diarrea**.

Contraindicaciones

Los senósidos están contraindicados en pacientes con obstrucción intestinal, apendicitis, abdomen agudo, sangrado rectal e impacción fecal.

Lactulosa

La lactulosa es un laxante osmótico.

Farmacodinamia

No se conoce con exactitud su mecanismo de acción. Se cree que se degrada por las bacterias intestinales a ácido acético, ácido láctico y otros ácidos orgánicos, lo que facilita el atrapamiento de los iones amonio y otras toxinas responsables de la encefalopatía hepática.

Farmacocinética

La lactulosa se administra por vía oral y se absorbe muy poco en el tracto gastrointestinal. En el tejido intestinal del hombre no existen sistemas enzimáticos capaces de hidrolizarla, de tal forma que las dosis orales de lactulosa llegan al colon prácticamente sin cambios, donde son hidrolizadas por las bacterias intestinales.

El medicamento ejerce su efecto hasta que llegue al colon en las 24 a 48 horas de ingerida. Sólo una pequeña cantidad llega a la circulación donde es eliminada a través de la orina, bilis y heces.

Indicación, dosis y presentación

La lactulosa se utiliza para la **prevención** y **tratamiento de la encefalopatía hepática**. También está indicada en el tratamiento del **estreñimiento intestinal crónico**.

La lactulosa se administra por vía oral, se presenta en jarabe y se utiliza a dosis de 15 a 30 ml 3 a 4 veces al día. Otras presentaciones: polvo.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales son **flatulencia** y **cólicos abdominales** al principio del tratamiento. A dosis excesiva puede producir diarrea, que potencialmente pudiera condicionar pérdida de líquidos con la consecuente hipocalcemia e hiponatremia.

Contraindicaciones

La lactulosa está contraindicada en pacientes que requieren de una dieta baja en galactosa, hipersensibilidad, síndrome de abdomen agudo y oclusión intestinal.

Antieméticos

La emesis o vómito es la expulsión del contenido gástrico a través de la boca. Es un proceso controlado y coordinado por el centro del vómito que se encuentra en el bulbo raquídeo y responde a señales que provienen de la boca, estómago, intestino, corazón y testículos. Por medio de la circulación es factible diseminar medicamentos o infecciones, mismos que pueden generar vómito. Los sistemas de equilibrio en el oído (mareo), así como las percepciones que provienen del cerebro, incluyendo la vista, olores o pensamientos alterados.

El mecanismo del vómito es complejo al ser una respuesta común a una gran variedad de estímulos y circunstancias fisiológicas. Las causas del vómito pueden clasificarse en cinco grupos:

1. **Origen en el sistema nervioso central:** Funcionales (miedo, estrés, depresión) y orgánicos (hipertensión intracraneana).
2. **Tóxico:** Por estimulación del centro del vómito o por irritación de la mucosa gástrica. Fármacos (digitales, AINE, antibióticos), trastornos metabólicos (síndrome urémico, cetoacidosis diabética, encefalopatía hepática).
3. **Viscerales:** Por enfermedades orgánicas del tracto digestivo.
4. **Metabólicos y nutricionales:** Exceso o disminución de vitaminas, desnutrición, hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal.
5. **Vértigo postural:** En caso de compromiso de la función vestibular.

El centro del vómito puede recibir información del oído interno, del tracto gastrointestinal, del cerebro, de los testículos, etc. Mediante diversos sistemas de comunicación se producen estos reflejos, por lo que existen diversos medicamentos con efectos múltiples para controlar el mecanismo del vómito.

Los principales grupos de antieméticos incluyen a los de **uso general** (difenidol, metopimazina, tietilperazina), a los **estimulantes de la motilidad intestinal** (metoclopramida, cisaprida, cinitaprida), a los **antagonistas de serotonina** (ondansetrón, granisetrón, tropisetrón), los **antihistamínicos H_1** (meclizina y dimenhidrinato) y los **corticosteroides** (dexametasona).

Difenidol

El difenidol es el principal representante de los antieméticos de uso general.

Farmacodinamia

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción del difenidol. Se ha especulado que inhibe la conducción en la transmisión de los impulsos vestibulares cerebrales y la zona quimiorreceptora que estimula a la zona del vómito.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, parenteral y rectal. Se distribuye en todos los órganos. Tiene una vida media de 2 a 4 horas. Se metaboliza en el hígado y se elimina en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

El difenidol está indicado en personas con **vómito** y **vértigo**. Se administra 4 veces al día, al margen de la vía de administración. Se presenta en tabletas de 25 mg, supositorios de 20 mg y ampolletas de 20 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes que se pueden presentar después de la administración del medicamento son: **resequedad de boca**, mareos, somnolencia, desorientación, confusión, alucinaciones visuales y auditivas. Reacciones cutáneas.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con glaucoma y en casos de hipersensibilidad.

Ondansetrón

El ondansetrón es el prototipo de los antieméticos antagonistas de serotonina.

Farmacodinamia

Su mecanismo de acción precisa para el control de las náuseas y vómito en quimioterapia no se conoce. Es un **antagonista de la serotonina selectivo de los receptores 5-HT_3**, uno de los subtipos de los receptores de la serotonina. La quimioterapia y la radioterapia favorecen la liberación de serotonina.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa. Se une a las proteínas plasmáticas en 70 a 80%. Su vida media es de 6 a 8 horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza para prevenir **náuseas** y **vómito asociados con quimioterapia y radioterapia**. También se le prescribe en presencia de náuseas y vómitos posoperatorios y en pacientes con náuseas y vómitos que no responden a otros antieméticos. La dosis recomendable es una tableta 2 a 3 veces al día, por vía intravenosa una ampolleta 2 veces al día. Está disponible en tabletas y en ampolletas de 4 y 8 mg.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son cefalea, **estreñimiento** y astenia.

Contraindicaciones

Está contraindicado su uso en caso de hipersensibilidad.

Meclizina

Posee propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas de duración prolongada.

Farmacodinamia

No se conoce bien su mecanismo de acción. Se ha especulado que su sitio de acción para controlar el vértigo puede ser el laberinto.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa. Su vida media plasmática es de 6 horas. Tiene una duración de acción prolongada con efectos que persisten de 8 a 24 horas. No se conoce bien el camino metabólico del medicamento. Se elimina a través de heces y orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza para la **prevención y tratamiento de náuseas, vómito y vértigo**. La dosis recomendable es de 25 mg, 1 a 2 veces al día. Se presenta en ámpulas de 25 mg y en jarabe.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son **somnolencia**, fatiga, cefalea y sequedad de boca.

Contraindicaciones

Está contraindicado su uso en caso de hipersensibilidad.

Dexametasona

Aumenta la eficacia de los antieméticos para **prevenir los vómitos de la quimioterapia antineoplásica**. El mecanismo se desconoce, pero el efecto fue comprobado en numerosos estudios controlados doble ciego.

Antidiarreicos

La diarrea se define como un aumento de la liquidez de las heces o una disminución de su consistencia (más de tres evacuaciones por día). Existen cuatro mecanismos de diarrea.

1. **Diarrea osmótica.** Es causada por la presencia de grandes cantidades de solutos osmóticamente activos en la luz intestinal que se absorben en forma escasa.

   Algunas causas son: mala absorción de carbohidratos, diarrea inducida por antiácidos que tienen magnesio, laxantes que contienen sodio.
2. **Diarrea secretoria.** Alude a la diarrea causada por el transporte anormal de iones en las células epiteliales intestinales. Tal es el caso de defectos congénitos de la absorción, resección intestinal, uso de laxantes estimulantes, infecciones y tumores.
3. **Alteración de la motilidad.** Se considera que la motilidad anormal gastrointestinal es una causa potencial de diarrea.

Protectores y absorbentes intestinales

Son sustancias insolubles y poco activas. Forman una **capa protectora en el intestino sobre la mucosa inflamada**. Al recubrir la mucosa inflamada producen una protección mecánica impidiendo la acción irritante del contenido intestinal. Se disminuye así el peristaltismo. El medicamento prototipo de este grupo es caolín y pectina las cuales se administran a dosis de 4 tabletas al inicio y 4 tabletas después de cada evacuación, y suspensión 30 ml seis veces en 24 horas. Se presenta en tabletas de 300 mg, y suspensión oral que contiene 5.85 g de caolín y 260 mg de pectina por 30 ml.

Enzimas pancreáticas

El páncreas secreta a diario entre 1 a 1.5 litros de un líquido alcalino rico en enzimas y proenzimas llamado jugo pancreático. Las principales enzimas pancreáticas son amilasa, lipasa y proteasas, mismas que son destinadas a la digestión de las tres clases principales de alimentos: proteínas, carbohidratos y grasas.

La enzima fabricada por el páncreas para la digestión de los carbohidratos es la amilasa pancreática, que hidroliza los almidones, el glucógeno y la mayor parte de los carbohidratos restantes (salvo la celulosa) hasta formar disacáridos y algunos trisacáridos.

Las enzimas principales para la digestión de las grasas son la lipasa pancreática, capaz de hidrolizar las grasas neutras hasta ácidos grasos y monoglicéridos, la colesterolesterasa que hidroliza los ésteres de colesterol y la fosfolipasa que separa los ácidos de los fosfolípidos.

Por último, las proteasas que son de manera principal tripsina, quimiotripsina y la carboxipeptidasa, degradan proteínas completas o parcialmente digeridas a péptidos de diversos tamaños.

La ausencia de las enzimas pancreáticas causa síndrome de absorción intestinal deficiente, sobre todo esteatorrea.

Los dos principales tipos de medicamentos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia pancreática son la **pancreatina** y la **pancrelipasa**.

Pancreatina

Un prepardo a partir de páncreas porcino o bovino.

Farmacodinamia

Actúa en el intestino delgado donde favorece la digestión de proteínas, azúcares y grasa.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. No se absorbe y actúa localmente en el aparato gastrointestinal. Después es destruida por el jugo gástrico.

Indicación, dosis y presentación

Indicada en pacientes con **pancreatitis e insuficiencia pancreática**. La dosis que se maneja es de 300 a 600 mg con alimentos. Se presenta en cápsulas de 300 mg. Otras presentaciones: grageas de capa entérica.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas de la pancreatina incluyen **náuseas**, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Contraindicaciones

Está contraindicada su administración en los pacientes hipersensibles al compuesto.

Autoevaluación

1. Una secretaria de 45 años de edad sufre desde hace tres meses dolor y distensión abdominal alternando con periodo de estreñimiento. Acude al servicio de gastroenterología y ahí se establece diagnóstico de síndrome de colon irritable. ¿Cuál de los siguientes fármacos constituye el tratamiento más adecuado para esta paciente?
   a) Metoclopramida.
   b) Tegaserod.
   c) Sucralfato.
   d) Cisaprida.

2. Patricia tiene 24 años de edad y sufre osteosarcoma en rodilla derecha. Acude a su primer ciclo de quimiote-

rapia con metotrexato y cursa con estado nauseoso, así como vómitos en hasta tres ocasiones. ¿Cuál de los siguientes es el fármaco más indicado en este caso?
a) Metoclopramida.
b) Meclizina.
c) Ondansetrón.
d) Cisaprida.

3. El medicamento elegido en el numeral anterior actúa como:
a) Estimulador de la liberación de acetilcolina.
b) Inhibidor de la dopamina.
c) Antagonista de la serotonina selectivo de los receptores 5-HT_3.
d) Inhibidor del centro de laberinto.

4. Un hombre de 60 años de edad, portador de enfermedad de Parkinson desde hace cuatro años, llega al servicio de urgencias por presentar estado nauseoso y vómitos en varias ocasiones. El médico de urgencias decide iniciar tratamiento con un antiemético para ayudar al paciente. ¿Cuál de los siguientes fármacos constituye una contraindicación formal en este caso?
a) Difenidol.
b) Cisaprida.
c) Metoclopramida.
d) Ondansetrón.

5. Uno de los efectos colaterales del medicamento elegido en el numeral previo es:
a) Daño hepático.
b) Manifestaciones extrapiramidales.
c) Ototoxicidad.
d) Insuficiencia renal aguda.

6. Paciente masculino de 58 años de edad, portador de diabetes mellitus de 14 años de evolución, acude al servicio de urgencias por presentar hipomotilidad intestinal. Es valorado por el servicio de medicina interna que establece un diagnóstico de gastroparesia diabética. ¿Cuál de los siguientes debe ser el manejo más adecuado para ese paciente?
a) Trimebutina.
b) Metoclopramida.
c) Cisaprida.
d) Tegaserod.

7. Un gastroenterólogo recomienda el uso de un procinético para un paciente que cursa con hipomotilidad intestinal. Cinco horas después el gastroenterólogo recibe una llamada para avisarle que su paciente había sido ingresado en terapia intensiva por arritmias ventriculares. ¿Cuál de los siguientes medicamentos es el responsable más probable de esta alteración?
a) Tegaserod.
b) Cinitaprida.
c) Cisaprida.
d) Metoclopramida.

8. Un hombre de 74 años de edad realiza un crucero para celebrar su 50 aniversario de boda. El paciente presenta náuseas, vómitos y vértigo 40 minutos después de haber subido al barco. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más adecuado para administrar en este caso?
a) Metoclopramida.
b) Difenidol.
c) Cisaprida.
d) Cinitaprida.

9. Un hombre de 70 años de edad tiene hipertensión arterial de 14 años de evolución, acude al servicio de urgencias por presentar dolor precordial con irradiación al hombro derecho. Es valorado por el servicio de cardiología y se establece el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. ¿Cuál de los siguientes fármacos debe incluirse en el tratamiento del paciente?
a) Caolín y pectina.
b) Senósidos A y B.
c) Loperamida.
d) Ondansetrón.

10. Una mujer de 32 años de edad, campesina, es llevada al servicio de urgencias después de automedicarse por un cuadro diarreico desde hace dos días. La paciente se presenta con distensión abdominal, dolor abdominal importante, peristalsis ausente y además fiebre de 40°C. Fue valorada por el servicio de gastroenterología y se establece diagnóstico de megacolon tóxico. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el más probable que se automedicó está paciente?
a) Tegaserod.
b) Cisaprida.
c) Loperamida.
d) Difenidol.

Sección VI

Farmacoterapia de la inflamación, fiebre y alergias

CONTENIDO

Capítulo

22 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos
23 Analgésicos antipiréticos
24 Fármacos antihistamínicos

Capítulo 22 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son sustancias heterogéneas, no siempre se relacionan de manera química. Se caracterizan por compartir en diversos grados, **propiedades analgésicas, antiinflamatorias** y **antipiréticas**. Son muy utilizados en diferentes situaciones clínicas, de tal forma que, en dosis únicas pautas cortas, son analgésicos efectivos en el tratamiento del dolor leve-moderado de origen somático (musculoesquelético), posoperatorio, visceral (dismenorrea, cólico renal) y óseo metastásico.

A dosis antiinflamatorias mantenidas se usan para el tratamiento sintomático del dolor y la inflamación en enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, espondiloartropatías inflamatorias, artrosis, reumatismos de partes blandas y otros procesos).

Inflamación

Constituye uno de los procesos más comunes en la enfermedad, **es una reacción elemental frente a una agresión al organismo** y es necesaria para la supervivencia, pero en muchas ocasiones dicha reacción puede ser excesiva y es capaz de producir daño, por lo que es necesario frenar el proceso inflamatorio, lo que puede lograrse mediante los fármacos antiinflamatorios.

Desde el punto de vista clínico, la inflamación se divide en dos fases: aguda y crónica. La primera comprende la reacción inmediata y temprana frente a un agente agresor, se caracteriza por su corta duración, horas o días. En cambio la segunda es secundaria a estímulos persistentes durante semanas o meses.

Cornelio Celso, un autor romano del siglo I después de Cristo describió los cuatro signos cardinales de la inflamación: **rubor**, **tumor**, **calor** y **dolor**.

Sir Thomas Lewis, basándose en simples experimentos sobre la respuesta inflamatoria en la piel, estableció el concepto de que las sustancias químicas liberadas de forma local tras la agresión, son las que influyen en los cambios vasculares de la inflamación. Este concepto fundamental subyace al importante descubrimiento de los mediadores químicos de la inflamación y de potentes agentes antiinflamatorios.

Los principales mediadores químicos de la inflamación incluyen eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos), citocinas, aminas vasoactivas (histamina, serotonina), radicales libres de oxígeno, factor activador de plaquetas y productos de leucocitos (figura 22-1).

Las causas comunes de la inflamación son agentes infecciosos, bacterias, virus y parásitos y sus toxinas, además de agentes irritantes, sobre todo sustancias químicas, isquemia y lesiones térmicas o físicas.

Ante la presencia de daño tisular y como consecuencia de la lesión celular, los fosfolípidos de membrana son liberados, y elevan la producción de dos hormonas locales, bradicinina y adrenalina que, a su vez, aumentan el ácido araquidónico que, por medio de la enzima ciclooxigenasa (COX), produce tres sustancias capaces de pro-

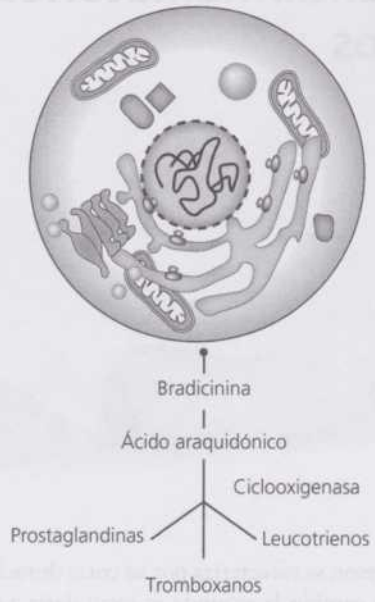

Figura 22-1. Célula lesionada.

ducir la inflamación: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.

Fiebre

La fiebre se define como la elevación de la temperatura, controlada por el hipotálamo, por arriba de lo normal. En los humanos la temperatura normal oscila entre 36 y 37.8°C. La temperatura corporal es controlada por las neuronas del centro de termorregulación localizado en los núcleos preóptico y anterior del hipotálamo. Las neuronas termosensibles tienen conexiones con los termoreceptores que se encuentran en la piel y músculos. El control de la temperatura por el hipotálamo se efectúa de manera directa a través de las vías nerviosas eferentes, de modo que cuando la temperatura ambiental es inferior a la corporal se produce vasoconstricción resultando en conservación de calor, además de contracción muscular y escalofrío para producir calor, todo esto con el fin de mantener la temperatura normal. Por el contrario, cuando existen en el ambiente temperaturas superiores a la corporal, ocurre vasodilatación periférica con el propósito de liberar calor.

La aparición de la fiebre ocurre por varios estímulos como las endotoxinas bacterianas o los virus, conocidos como pirógenos exógenos, los cuales producen nivelación de pirógenos endógenos, son citocinas, entre las que se encuentran las interleucinas 1, 2, 6 y 8; el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa y beta, los interferones y los factores de estimulación de colonias sintetizadas por polimorfonucleares y macrófagos que activan el centro de termorregulación. Esta activación se realiza por el incremento en la producción de prostaglandinas E_2.

Dolor

El dolor es una sensación desagradable causada por una estimulación de carácter nocivo de las terminaciones nerviosas sensoriales. Es un síntoma cardinal de la inflamación. Las terminaciones nerviosas libres que constituyen la mayor parte de los receptores del dolor se localizan de forma fundamental en la epidermis y en la cubierta epitelial de ciertas mucosas.

También se presenta en el epitelio escamoso estratificado de la córnea, en las cubiertas de las raíces y papilas de los pelos, y alrededor de los cuerpos de las glándulas sudoríferas. Las terminaciones de los receptores del dolor constan de fibras nerviosas desmielinizadas las que suelen anastomosarse en pequeñas protuberancias entre las células epiteliales.

Estos receptores son activados de manera directa por sustancias liberadas en respuesta a una lesión mecánica local (inflamación, isquemia y necrosis tisulares) y lesiones térmicas o por radiaciones nocivas. Estas sustancias incluyen los iones de H^+ y K^+, histamina, serotonina, bradicinina, sustancia P, prostaglandinas y leucotrienos.

Uno de los descubrimientos más importantes relacionados con dolor, inflamación y fiebre fue el de dos isoformas diferentes de ciclooxigenasa (COX), la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

La **COX-1** se considera una enzima constitutiva involucrada de preferencia con **acciones fisiológicas** como el mantenimiento de la protección gástrica y del flujo renal, así como otros procesos homeostáticos a través de su acción sobre la agregación plaquetaria.

La **COX-2**, por el contrario, es una isoenzima inducida por los **mediadores de la inflamación en condiciones patológicas**, lo que produce prostaglandinas como parte del proceso inflamatorio, es decir, aparentemente en condiciones fisiológicas no hay producción de COX-2.

Los AINE actúan sobre la inflamación, la fiebre y el dolor, inhibiendo a la COX, enzima responsable de la

transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Los analgésicos antiinflamatorios se dividen en dos subgrupos: Los **inhibidores no selectivos** que inhiben tanto a la COX-1 como a la COX-2 (ácido acetilsalicílico, naproxeno, indometacina, ibuprofeno, etodolac, piroxicam) y los **inhibidores selectivos COX-2**.

Ácido acetilsalicílico (aspirina)

Su eficacia terapéutica como antiinflamatorio-analgésico-antipirético fue descubierta en 1899 por Heinrich Dreser, quien popularizó su uso con el nombre de **aspirina**. Desde entonces, ésta se ha convertido en el más barato y común de los remedios caseros, siendo utilizada para el alivio de todos los dolores reales o imaginarios concebibles conocidos por la humanidad.

Farmacodinamia

La aspirina es un derivado del ácido salicílico, **inhibe la COX**, enzima responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas. Actúa sobre el centro termorregulador del hipotálamo. Su actividad antipirética es atribuida a su capacidad de inhibición de dichas prostaglandinas en el cerebro. Se sabe que las prostaglandinas E_1 son los agentes piréticos más poderosos que existen. Además **posee actividad antitrombótica**, ya que inhibe la agregación de las plaquetas.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral**. Es absorbida en el tubo digestivo y se une con las proteínas plasmáticas en 90%. Se distribuye de forma amplia en el organismo. Con dosis altas su vida media es de 9 a 16 horas, en contraste con dosis bajas su vida media es de 3 a 4 horas. **Atraviesa la barrera hematoencefálica**. Es biotransformada en el plasma e hígado hasta ácido salicílico, metabolito activo que es eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

La aspirina se emplea en caso de dolor de moderada a baja intensidad, sobre todo el de origen tegumentario como mialgias, artralgias y cefaleas. Incluso se usa en caso de fiebre, dismenorrea, osteoartritis, artritis reumatoide, para disminuir el riesgo de isquemias transitorias cerebrales, para disminuir el riesgo de mortalidad y morbilidad en los pacientes con angina inestable, infarto agudo de miocardio y en personas con trastornos tromboembolíticos. La dosis recomendada en adultos es de 325 a 650 mg cada 4 a 6 horas, en niños se emplea una dosis de 10 a 15 mg/kg cada 4 a 6 horas. El fármaco se presenta en tabletas de 100, 300, 325, 500 y 650 mg, así como supositorios de 120, 200, 300 y 600 mg. Otras presentaciones: comprimidos masticables, tabletas y un granulado efervescente.

Reacciones adversas

Los efectos más comunes después de la administración de ésta son las alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea, **úlcera gastrointestinal**, sangrado gastrointestinal, dispepsia, alteración en la función hepática, erupción cutánea, broncoespasmo, acúfeno, vértigo, pérdida de la audición y exacerbación de asma en asmáticos.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad a los salicilatos, embarazo, antecedentes de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, trastornos de la coagulación, enfermos que van a ser sometidos a cirugía, niños o adolescentes con varicela.

La administración de la aspirina en infecciones virales como varicela e influenza puede ocasionar el **síndrome de Reye**, que es una enfermedad grave con 35% de mortalidad, con predominancia infantil. Se caracteriza por una encefalopatía acompañada de infiltración grasa de vísceras, en especial el hígado.

Hipersensibilidad a la aspirina

En los hipersensibles a la aspirina, la adrenalina es el fármaco más indicado, y con ella se elimina con facilidad la urticaria.

Intoxicación por aspirina

Su dosis tóxica es si rebasa los 4 g y la dosis letal es entre 10 a 30 g.

Tratamiento de la intoxicación por la aspirina

En caso de intoxicación debe realizarse lavado gástrico y administrar carbón activado, así como introducir de inmediato soluciones de bicarbonato por la vena. En caso de hemorragia es preciso transfundir sangre y utilizar vitamina K.

Naproxeno

El naproxeno es uno de los inhibidores de las prostaglandinas más potente entre los derivados del ácido arilpro-

piónico; es 10 a 20 veces más potente que el ácido acetilsalicílico.

Farmacodinamia

Es un derivado del ácido arilpropiónico. Actúa como **inhibidor de la COX**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Es absorbido en el tubo digestivo, y las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 4 horas. Su vida media es de 14 horas. Se une en 99% a las proteínas plasmáticas. Es metabolizado en plasma e hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es un agente efectivo para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis juvenil, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, la artritis gotosa aguda y como analgésico en la dismenorrea. La dosis diaria recomendada en adultos es de 275 a 500 mg dos veces al día, en niños mayores de cinco años se utiliza una dosis de 10 mg/kg/día. El naproxeno se presenta en tabletas de 100, 250, 275 y 500 mg, además de suspensión oral.

Reacciones adversas

La administración del medicamento puede ocasionar molestias gástricas, náuseas, diarrea, vómito y **hemorragia gastrointestinal**, melena, ulceración gastrointestinal; mareo, vértigo, erupción cutánea y disfunción renal.

Contraindicaciones

No se recomienda en pacientes con antecedentes de úlceras gastroduodenales, en caso de hipersensibilidad, embarazo y lactancia.

Indometacina

Pertenece al grupo de los derivados del indol. Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas semejantes a las de los salicilatos.

Farmacodinamia

Es un **poderoso inhibidor de la COX**, enzima que forma las prostaglandinas.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y rectal. Es absorbida de forma eficiente y rápida en el tracto gastrointestinal, incluyendo la mucosa rectal cuando se administra en supositorios. Se une casi en su totalidad a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan a las 2 horas. Su vida media es de 5 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada por orina y bilis.

Indicación, dosis y presentación

Las indicaciones clínicas de la indometacina incluyen el alivio de los síntomas de la osteoartritis y la artritis reumatoide. **Es el fármaco de elección para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y el síndrome de Reiter**. Es muy útil para controlar la fiebre en la enfermedad de Hodgkin que no responde a otros fármacos. Se utiliza para **suprimir las contracciones uterinas en trabajo de parto pretérmino**. También para producir el **cierre del conducto arterioso persistente**.

La dosis recomendada es de 25 a 50 mg 2 a 3 veces al día. Se presenta en cápsulas de 25, 50 y 100 mg y en supositorios de 50 mg. Otras presentaciones: en crema y aerosol.

Reacciones adversas

La administración del medicamento puede ocasionar síntomas gastrointestinales como: anorexia, náuseas, diarrea, dolor abdominal, **hemorragia gastrointestinal**; vértigo, cefalea, somnolencia y alucinaciones.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de úlcera gastroduodenal, gastritis e hipersensibilidad al compuesto.

Ibuprofeno

Farmacodinamia

Es el prototipo de los derivados del ácido fenilpropiónico. Actúa como **inhibidor de la COX**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Es absorbido en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan en 1 a 2 horas. Su vida media es de 2 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 99%. Es metabolizado en plasma e hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se usa en pacientes con dolor leve a moderado acompañado de inflamación, dismenorrea primaria. Incluso se utiliza en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis. La dosis recomendada en adultos es de 400 mg cada 8 horas, en niños mayores de un año es de 20 mg/kg/día divididos en 4 a 6 dosis. El fármaco se presenta en table-

tas de 200, 400, 600 y 800 mg. Otras presentaciones son: cápsulas.

Reacciones adversas

Los efectos más frecuentes que suelen presentarse después de la administración del medicamento son náuseas, vómitos, **molestias epigástricas**, erupción cutánea, cefalea, mareo y visión borrosa.

Contraindicaciones

No se administra en personas hipersensibles al fármaco y durante el embarazo y lactancia.

Etodolac

Farmacodinamia

Es un derivado racémico del ácido acético, su acción farmacológica se debe a la **inhibición de la COX**.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral y parenteral, y absorbido muy rápido en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas en 99%. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Es empleado para aliviar dolor leve a moderado, **artritis reumatoide** y **osteoartritis**. La dosis que se maneja es de 200 a 300 mg dos veces al día. El medicamento se presenta en cápsulas de 200 y 300 mg y ampolletas de 100 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes incluyen alteraciones gastrointestinales y **úlcera gastroduodenal**.

Contraindicaciones

Su empleo está contraindicado en caso de antecedentes de úlceras gastroduodenales e hipersensibilidad al compuesto.

Piroxicam

Es el único del grupo del ácido enólico que se usa en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide o la osteoartritis.

Farmacodinamia

El piroxicam, como los demás AINE, **inhibe la COX**, enzima responsable de la formación de las prostaglandinas.

Farmacocinética

Su vía de administración es oral. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 4 horas. Su vida media es de 50 horas. Es metabolizado en plasma e hígado y eliminado por orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Está indicado para el manejo crónico de la **artritis reumatoide** y la **osteoartritis**. También se emplea en trastornos musculoesqueléticos agudos, gota aguda, dolor posquirúrgico y dismenorrea. La dosis es de 20 mg una vez al día. Se presenta en cápsulas de 10 y 20 mg. Otras presentaciones: gel, crema, solución inyectable, polvo para preparar solución oral, comprimidos.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas con más frecuencia observadas después de la administración del medicamento son alteraciones gastrointestinales y úlcera péptica.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad y en pacientes con úlcera péptica.

Fármacos inhibidores selectivos de la COX-2

Los inhibidores selectivos de la COX-2 incluyen al celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib y otros. Éstos **reducen la respuesta inflamatoria y el dolor, pero no inhiben la acción protectora de las prostaglandinas en el estómago que está mediada por la COX-1**. Sin embargo, existe la preocupación en cuanto al uso de los medicamentos debido a que se han observado una alta incidencia de infarto agudo de miocardio en aquellos que reciben tratamiento con rofecoxib y valdecoxib, por lo que han sido retirados del mercado.

Celecoxib

Farmacodinamia

El celecoxib continúa en el mercado, **actúa inhibiendo la ciclooxigenasa 2 (COX-2)**, enzima responsable de la síntesis de las prostaglandinas.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe en el tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 3 horas. Se une en 97% con las proteínas plasmáticas.

Su vida media es de 11 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado a través de orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

El celecoxib se utiliza por lo regular para tratar los signos y síntomas de la **artrosis**, **poliartritis reumatoide** en los adultos y la **espondilitis anquilosante**. La dosis aconsejada es de 200 mg una vez al día o fraccionada en dos dosis con los alimentos. El medicamento se presenta en cápsulas de 100 y 200 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes observadas después de su administración son dolor abdominal, diarrea, vómito, dispepsia y erupción cutánea.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes **alérgicos a las sulfas**, aquellos que han tenido crisis asmáticas y en enfermos en quienes se sabe son hipersensibles al compuesto.

Otros fármacos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistemática, de carácter inflamatorio y de causa desconocida. Suele afectar de forma más típica a las articulaciones de las manos y muñecas, aunque cualquier articulación se puede dañar. Un rasgo típico es la simetría, es decir, suelen inflamarse las mismas articulaciones del lado derecho y las del lado izquierdo. Son estas características, junto a algunas pruebas de laboratorio —como el factor reumatoide— lo que permite diagnosticarla.

Una vez que comienza a presentarse el daño articular, el síntoma más frecuente es el dolor de las articulaciones afectadas, el mismo que suele agravarse con el movimiento de dichas articulaciones. Esto a menudo está acompañado en los brotes agudos de inflamación, de hinchazón, sensibilidad, calor, enrojecimiento de las articulaciones, lo cual provoca limitación en el movimiento de tales articulaciones. Es frecuente, además, la rigidez generalizada, misma que se incrementa tras el reposo de forma matutina y después de levantarse de la cama.

No existe ningún fármaco que cure de manera definitiva la artritis reumatoide, por tanto, los principales objetivos del tratamiento son aliviar el dolor, reducir o suprimir la inflamación, reducir o hacer más lento el daño a las articulaciones, preservar la función muscular y articular, así como mejorar la calidad de vida del paciente.

Cuando estos objetivos no se logran con el uso de los AINE, glucocorticoides en conjunto con dieta, fisioterapia y rehabilitación, entonces se usan las **sales de oro**, **metotrexate**, **cloroquina**, **hidrocloroquina**, **leflunomida**, **infliximab**, **etanercept**, **anakinra** y otros.

Sales de oro

Las principales sales de oro utilizadas en el tratamiento de artritis reumatoide son: **aurotioglucosa**, **aurotiomalato sódico** y **auranofín**.

Farmacodinamia

Inhiben la **maduración** y la **función** de los **fagocitos mononucleares** y de los **linfocitos T**. Con esta acción disminuyen la reactividad inmunitaria, retardan la destrucción del hueso y de las articulaciones.

Farmacocinética

Se administran por vía oral e intramuscular, la absorción es rápida después de inyección intramuscular. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 6 horas. Su vida media es de siete días. Se unen a las proteínas plasmáticas en 95%. Son metabolizadas en el hígado y eliminadas en forma lenta en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Se indican en **artritis reumatoide que no responde a otros antiinflamatorios**. Si se usa auranofín, la dosis que se administra es de 3 a 6 mg 1 a 2 veces al día. Si el médico opta por aurotiomalato sódico y aurotioglucosa, se administran 10 mg en la primera semana como dosis de prueba, luego se administran 25 mg en la segunda y tercera semanas. Después se prescriben 25 a 50 mg con intervalos semanales hasta que la dosis llega a 1 g. El auranofín se presenta en tabletas de 3 mg, y el aurotiomalato sódico se presenta en ampolletas estériles con aceite 50% de oro.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes de las sales de oro se presentan en piel y mucosas. Las más comunes son graves **trastornos gastrointestinales**, dermatitis y lesiones de las mucosas (estomatitis, faringitis, gastritis, colitis, glositis, nefrosis), leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Contraindicaciones

Están contraindicadas en pacientes con enfermedad renal, alteración hepática o antecedentes de hepatitis, trastornos hematológicos, embarazo, lactancia y enfermos que reciben radiaciones.

Metotrexate

Es uno de los **antineoplásicos** más utilizados en la clínica, es muy eficaz en el tratamiento de **artritis reumatoide refractaria** a AINE. La dosis que se utiliza es de 7.5 a 15 mg una vez a la semana fraccionada en dos dosis. El efecto colateral relacionado con mayor frecuencia es la **hepatotoxicidad** (véase el capítulo 35).

Cloroquina e hidroxicloroquina

La cloroquina y la hidroxicloroquina son dos sustancias utilizadas en el tratamiento de paludismo humano. Está autorizado su uso en el tratamiento de pacientes con **artritis reumatoide con moderada a elevada actividad** de la enfermedad, debido a que posee actividad inmunodepresora; sin embargo, se desconoce su mecanismo de acción. La dosis aconsejada es de 250 mg por día de cloroquina y entre 200 y 400 mg al día de hidroxicloroquina.

Leflunomida

Es un **fármaco inmunomodulador** que ha demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Es un **inhibidor selectivo** y **reversible de la dihidroorotato deshidrogenasa** (DHODH), enzima clave en la síntesis *de novo* de las piridinas, lo que bloquea el ciclo celular de los linfocitos T autoinmunes activados, deteniendo la proliferación linfocitaria, que es un elemento clave en la destrucción articular.

La dosis inicial es de 100 mg al día durante tres días consecutivos seguidos de 20 mg/día. La respuesta terapéutica se inicia en el primer mes de tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas son náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, **elevación de transaminasas reversible** y asintomática.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo **anti FNT-α**, el factor de necrosis tumoral alfa (**FNT-α**) es el responsable de la inducción de IL-1 e IL-6 y otras citocinas que prolongan la enfermedad. El infliximab se une de forma específica al **FNT-α**, por lo que bloquea su acción. Se utiliza con eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Etanercept

Es un **inhibidor competitivo de la unión del factor de necrosis tumoral (FNT)** a sus receptores de superficie celular y, por ello, inhibe la actividad biológica del FNT. Está indicado en el tratamiento de la **artritis reumatoide activa** de moderada a grave en adultos cuando la respuesta a antirreumáticos que modifica la enfermedad, incluido metotrexate, ha sido deficiente. Se administra vía subcutánea una vez a la semana.

Anakinra

Es una **proteína recombinante y un antagonista competitivo del receptor IL-1**. Es útil en el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, en combinación con metotrexate, en aquellos con una respuesta insuficiente a metotrexate solo. Se administra a diario por vía subcutánea.

Medicamentos empleados en el tratamiento de la gota

La gota es una enfermedad producida por el depósito de cristales de ácido úrico en diversos tejidos, sobre todo en las articulaciones, huesos, piel y riñón, debido a que la cantidad de ácido úrico que circula en la sangre es demasiado elevada. Por lo regular se entiende por gota sólo los síntomas que se producen en las articulaciones, sobre todo aquellos que se localizan en el dedo gordo del pie, aunque también llegan a aparecer cólicos nefríticos, producidos por piedras de ácido úrico y depósitos debajo de la piel (llamados tofos).

El aumento del ácido úrico en sangre recibe el nombre de **hiperuricemia** y aparece en aproximadamente uno de cada 10 varones, en tanto que es muy raro en las mujeres; sin embargo, sólo una de cada cinco personas con hiperuricemia —y por motivos que no se conocen por completo— sufrirá de hecho la enfermedad.

El núcleo de las células está formado por muchas y diferentes sustancias, siendo las purinas una de las más importantes. El **ácido úrico** es el residuo que forma el organismo al destruir las purinas y su único destino es ser eliminado, principalmente por el riñón. El ácido úrico que circula en la sangre tiene dos orígenes: la mayor parte se produce durante el proceso del recambio celular y,

la otra, menos importante, es el formado a partir de las purinas que proceden de la dieta. La causa del aumento del ácido úrico es poco conocida, pero se divide en dos grandes grupos. Primero, y menos frecuente, es debido a que el organismo produce más ácido úrico de lo normal y segundo, a que el riñón la elimina en menor cantidad. La mayoría de los pacientes con gota pertenecen a este último grupo.

El tratamiento de la gota tiene dos vertientes: manejo de los ataques de gota, mismo que comienza por lo regular durante un ataque de artritis aguda y que es considerado como una urgencia médica debido a la intensidad del dolor y las medidas para disminuir el ácido úrico. El tratamiento es muy largo y por lo general para toda la vida, lo que debe ser comprendido por los pacientes, pero en algunas ocasiones al corregir factores que contribuyen a la hiperuricemia, como la obesidad y eliminar el alcohol y seguir una dieta estricta, los enfermos consiguen reducir al mínimo los medicamentos o incluso suprimirlos.

Existen dos tipos de fármacos, los que evitan que se forme el ácido úrico y los que favorecen su eliminación por el riñón.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota incluyen **colchicina**, **alopurinol** y fármacos uricosúricos, como **probenecid** y **sulfinpirazona**.

Colchicina

Es un antiinflamatorio **eficaz sólo contra la artritis gotosa aguda**. Alivia de manera notable el dolor y la inflamación aguda de la artritis gotosa en un periodo de 12 a 24 horas.

Farmacodinamia

Se une a una proteína microtubular llamada tubulina, evitando su polimerización en los microtúbulos, lo que ocasiona la **inhibición de la migración de leucocitos hacia el área inflamada** y disminuye la actividad metabólica y fagocítica de dichas células.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa y es absorbida con rapidez en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 50 minutos a 2 horas. Tiene una vida media muy larga, hasta nueve días. Es metabolizada en el hígado y excretada en heces y orina.

Indicación, dosis y presentación

Es un fármaco empleado en la prevención y tratamiento de **artritis gotosa aguda**. La dosis que se administra es de 2 mg diluida en 10 a 20 ml de solución de cloruro de sodio a 0.9% cada siete días por vía intravenosa, la dosis que se aconseja por vía oral es de 0.5 mg 2 a 4 veces por semana. El fármaco se presenta en tabletas de 0.5 mg y ampolletas de 2 mg. Otras presentaciones: gránulos.

Reacciones adversas

La **diarrea** es la reacción adversa más frecuente. Además, administrar el medicamento puede ocasionar dolor quemante en la garganta, hematuria, oliguria, náuseas, vómito, dolor abdominal, depresión de médula ósea y neuropatía.

Contraindicaciones

No se debe administrar en caso de insuficiencia renal o hepática, embarazo, lactancia y trastornos hematológicos.

Alopurinol

El alopurinol es un análogo sintético de la hipoxantina.

Farmacodinamia

Disminuye las concentraciones urinarias y séricas del ácido úrico, **inhibe la xantina-oxidasa**, enzima que convierte a la hipoxantina en xantina y ésta en ácido úrico. Los principales efectos farmacológicos del alopurinol provienen de la inhibición de esta enzima.

Farmacocinética

Se administra vía oral y es absorbido con rapidez en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 30 a 60 minutos; tiene una vida media de 2 a 3 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina.

Indicación, dosis y presentación

Se indica en enfermos con **hiperuricemia**, **nefropatía primaria** o secundaria debido al ácido úrico, y **artritis gotosa crónica**. La dosis es de 300 mg una vez al día. El alopurinol se presenta en tabletas de 100, 200 y 300 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos comunes después de la administración del medicamento son fiebre, malestar, dolor muscular, **erupción cutánea, irritación gástrica**, náuseas, vómito, diarrea y alteración en la función hepática.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con alteración renal, cardiaca y hepática, en niños y durante la lactancia.

Fármacos uricosúricos

Los agentes uricosúricos son ácidos orgánicos, son drogas que **aumentan la excreción de ácido úrico por inhibición de la reabsorción del urato filtrado en los túbulos proximales**. Los medicamentos incluidos en el grupo son el probenecid y la sulfinpirazona.

Probenecid

Farmacodinamia

Es el agente uricosúrico más utilizado, **inhibe la resorción del urato filtrado en los túbulos proximales**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbido en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 4 horas. Tiene una vida media de 5 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 95%. Es metabolizado en hígado y eliminado por orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza sólo en **artritis gotosa crónica**. No está indicado en tratamiento de los ataques agudos. La dosis recomendada es de 250 mg dos veces al día durante una semana. El fármaco se presenta en tabletas de 250 mg.

Reacciones adversas

Su administración puede ocasionar alteración gastrointestinal y erupción cutánea.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de insuficiencia renal.

Autoevaluación

1. Un hombre de 35 años de edad acude a su médico familiar para realizar su revisión médica anual. El paciente se encuentra asintomático, los estudios de laboratorio demuestran ácido úrico 14 mg/dl (valor normal 4 a 8.5 mg/dl). ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más útil para el manejo de este paciente?
   a) Probenecid.
   b) Alopurinol.
   c) Colchicina.
   d) Aurotioglucosa.

2. ¿Cuál es el mecanismo de acción del fármaco elegido en el numeral anterior?
   a) Inhibe la reabsorción del urato filtrado en los túbulos proximales.
   b) Inhibe la xantina-oxidasa.
   c) Inhibe la migración de granulocitos hacia el área inflamada.
   d) Inhibe la maduración y la función de los fagocitos mononucleares y de los linfocitos.

3. Una mujer de 25 años de edad, con embarazo de 30 semanas, acude a urgencias de ginecología refiriendo desde hace 2 horas contracciones uterinas. Ante la sospecha de un trabajo de parto pretérmino, el ginecólogo decide iniciar tratamiento con un medicamento para inhibir las contracciones. ¿Qué fármaco debe ser?
   a) Naproxeno.
   b) Oxitocina.
   c) Ibuprofeno.
   d) Indometacina.

4. Una mujer de 62 años de edad tiene artritis reumatoide desde hace 15 años, acude al servicio de urgencias por presentar hematemesis en varias ocasiones así como evacuaciones de color negro. Toma por lo regular un medicamento para el control del dolor, pero no recuerda el nombre. Se le realiza endoscopia de urgencia y queda manifiesta una úlcera gástrica. ¿Cuál de los siguientes fármacos es, quizá, el responsable de este cuadro?
   a) Valdecoxib.
   b) Colchicina.
   c) Naproxeno.
   d) Etoricoxib.

5. Un hombre de 65 años de edad con antecedente de diabetes mellitus de 12 años de evolución acude al servicio de urgencias por presentar dolor precordial de naturaleza opresiva, sofocante y con irradiación a cue-

llo y mandíbula. Ante la sospecha de un infarto agudo de miocardio, se realiza electrocardiograma que demuestra desnivel del segmento ST, y los estudios de laboratorio evidencian elevaciones de las enzimas cardiacas que confirman el diagnóstico. ¿Cuál de los siguientes fármacos debe incluirse en el manejo del paciente?
a) Aspirina.
b) Celecoxib.
c) Ibuprofeno.
d) Piroxicam.

6. ¿Cuál es el objetivo de utilizar dicho medicamento en el paciente mencionado en el numeral anterior?
a) Inhibe tanto la COX-1 como la COX-2.
b) Inhibe sólo la COX-2.
c) Por su efecto analgésico.
d) Posee actividad antitrombótica.

7. Un niño de cinco años de edad tiene dos días con síntomas y signos de varicela, entre ellos fiebre, falta de apetito, lesiones de variada presentación que se observan en el pecho y la espalda. Para el control de la fiebre su madre, que es enfermera, decide administrarle un medicamento. Dos horas después de esta aplicación el niño cursa con vómitos persistentes y deterioro progresivo del estado de la conciencia, por lo que es llevado al servicio de urgencias pediátricas. Después de realizar estudios de laboratorio complementarios se establece diagnóstico de síndrome de Reye. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el más probable responsable de este cuadro?
a) Indometacina.
b) Naproxeno.
c) Ibuprofeno.
d) Aspirina.

8. ¿Cuál de los siguientes es considerado como un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)?
a) Piroxicam.
b) Ibuprofeno.
c) Celecoxib.
d) Indometacina.

9. Un varón de 45 años de edad tiene antecedente de hiperuricemia mal controlada. Acude al servicio de urgencias con un cuadro clínico de artritis gotosa aguda, entre ellos dolor de las articulaciones del dedo gordo del pie, de la rodilla y del tobillo. ¿Cuál de los medicamentos siguientes debe ser el manejo inicial más adecuado en este caso?
a) Colchicina.
b) Alopurinol.
c) Probenecid.
d) Aurotioglucosa.

10. Un hombre de 48 años de edad es enviado al servicio de reumatología por su médico familiar con signos y síntomas de espondilitis anquilosante, entre ellos dolor agudo de espalda por la madrugada y rigidez matutina. Los estudios de laboratorio complementarios revelan niveles elevados de HLA-B27, lo cual confirma el diagnóstico. ¿Cuál de los siguientes medicamentos constituye el fármaco de elección para el tratamiento de dicho paciente?
a) Indometacina.
b) Ketoprofeno.
c) Colchicina.
d) Diclofenaco.

Capítulo 23 Analgésicos antipiréticos

Constituyen un grupo de medicamentos que **tienen acción potente sobre la fiebre y el dolor** y **mínima sobre la inflamación**. Sus indicaciones son la fiebre alta y el dolor intenso. Los más usados son acetaminofén, metamizol, clonixinato de lisina, diclofenaco, ketorolaco y nimesulida.

Acetaminofén

Se acrecentó el uso de acetaminofén como antipirético cuando la fenacetina fue retirada del mercado y cuando se aceptó al ácido acetilsalicílico como responsable del síndrome de Reye en los niños. El acetaminofén es el **metabolito activo de la fenacetina**, es un **inhibidor débil de las prostaglandinas, no posee efecto importante sobre la inflamación**. Es un fármaco muy eficaz que puede ser utilizado en vez del ácido acetilsalicílico como analgésico-antipirético. Produce escasa irritación gástrica y poco efecto sobre la adhesión plaquetaria.

Farmacodinamia

Disminuye la síntesis de las prostaglandinas mediante su **acción inhibidora sobre la ciclooxigenasa**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y rectal. Se absorbe en el tubo digestivo. Su concentración plasmática se alcanza después de 30 a 60 minutos. Su vida media es de dos horas. Se distribuye en todos los líquidos corporales. Es metabolizado por conjugación en hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza como sustituto del ácido acetilsalicílico como **analgésico** o **antipirético** por lo regular en niños y adultos con úlcera péptica, en caso de dolor leve a moderado y fiebre. La dosis que se maneja en los adultos es de 650 mg cada 4 a 6 horas por vía oral o rectal. La dosis que se emplea en niños es: de tres meses a un año, 60 a 120 mg cada cuatro horas; de 1 a 4 años, 120 mg cada cuatro horas; de 4 a 6 años, 325 mg cada seis horas; de 6 a 12 años 325 mg cada cuatro horas. No se debe de administrar por más de 10 días. El fármaco se presenta en tabletas de 325 y 650 mg y supositorios de 120, 325 y 650 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones desfavorables más comunes observadas después de la administración del medicamento son náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, prurito, urticaria, debilidad, sangrado, anemia, leucopenia, trombocitopenia, ictericia e hipoglucemia. **La reacción más severa por sobredosis es la necrosis hepática** después de ingerir 10 a 15 g; la dosis de 25 g o más puede producir la muerte.

La sobredosis se trata con lavado gástrico y con la administración de ***N*-acetilcisteína** en las primeras 24 horas.

Contraindicaciones

El acetaminofén está contraindicado en sujetos con hipersensibilidad al fármaco y en pacientes con enfermedad hepática o con anemia.

Metamizol

El metamizol pertenece al grupo de los derivados pirazolónicos, por ahora ya ha caído en desuso debido a sus efectos tóxicos.

Farmacodinamia

Su mecanismo de acción consiste en la **inhibición de la ciclooxigenasa**.

Farmacocinética

Se administra por **vía oral** y **parenteral**. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 30 a 120 minutos. Su vida media es de 8 a 10 horas. Se une muy poco a las proteínas plasmáticas. Es metabolizado en hígado y eliminado por orina.

Indicación, dosis y presentación

Su **indicación es sólo** en el tratamiento de la **fiebre severa o fiebre grave no controlada por otros analgésicos antipiréticos menos tóxicos**. La dosis que se administra por vía oral es de 500 a 1 000 mg cada 6 u 8 horas. Por vía intramuscular se utiliza 1 g cada 6 u 8 horas. La dosis que se utiliza por vía intravenosa es de 1 a 2 g cada 12 horas. Por vía intravenosa se debe administrar muy lentamente no más de 1 ml/min. El paciente debe estar en decúbito, y registro de presión arterial, frecuencia cardiaca y respiración. El metamizol se presenta en tabletas de 250, 500 mg y ampolletas de 1 g. Otras presentaciones: jarabe y supositorios.

Reacciones adversas

El metamizol se ha retirado del mercado en numerosos países, debido a que se ha relacionado con **agranulocitosis**, **anemia aplásica**, **anemia hemolítica**, **choque anafiláctico** y severas reacciones cutáneas. Otras reacciones adversas incluyen severo broncoespasmo, hipotensión, náuseas, vómitos, mareos, cefalea y diaforesis.

Contraindicaciones

No se le debe administrar en caso de hipersensibilidad, insuficiencia renal o hepática, úlcera duodenal activa, con insuficiencia cardiaca, embarazo y lactancia.

Clonixinato de lisina

Farmacodinamia

Pertenece al grupo de los derivados de los fenamatos, **inhibe la ciclooxigenasa**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y parenteral. Se absorbe en el tubo digestivo y su vida media es de 2 a 4 horas. Se distribuye de manera amplia en el organismo. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Se indica en **dolor moderado a intenso** cuando no responde a otros analgésicos de menor potencia tóxica. La dosis que se administra es de 100 a 250 mg cada 6 u 8 horas. El medicamento se presenta en tabletas de 125 y 250 mg y ampolletas de 100 mg.

Reacciones adversas

Los efectos dañinos más comunes son náuseas, vómito, **dolor epigástrico**, diaforesis, mareo, somnolencia, euforia y anemia hemolítica.

Contraindicaciones

No se administra en caso de hipersensibilidad, antecedentes de **úlcera péptica activa** o **hemorragia gastrointestinal**, **embarazo** y **lactancia.**

Diclofenaco

Farmacodinamia

Pertenece al grupo de los derivados del ácido fenilacético, posee propiedades analgésicas, antipiréticas y mínima acción antiinflamatoria. Es un **inhibidor potente de la ciclooxigenasa**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, parenteral y tópica. Se absorbe en forma rápida. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 3 horas. Tiene una vida media de 1 a 2 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 99%. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina y bilis.

Indicación, dosis y presentación

Se usa en **lesiones musculosqueléticas agudas**, dolor agudo de hombro, dolor posoperatorio y dismenorrea. La dosis que se administra es de 75 a 100 mg 2 a 3 veces al día en adultos, en niños mayores de seis años se recomienda una dosis de 1 a 3 mg/kg por día en dosis frac-

cionadas. El medicamento se presenta en tabletas de 50, 75 y 100 mg, ampolletas de 100 mg y solución oftálmica. Otras presentaciones: cápsulas, gel y parches.

Reacciones adversas

Su administración puede producir náuseas, vómitos, **úlcera gástrica** y hemorragia gastrointestinal.

Contraindicaciones

No se recomienda en caso de hipersensibilidad, **enfermedad acidopéptica** y en niños, lactancia y embarazo.

Ketorolaco

Farmacodinamia

Es un potente analgésico, antipirético, el cual **inhibe la síntesis de las prostaglandinas mediante inhibición de la ciclooxigenasa**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y parenteral, se absorbe con rapidez después de su administración. Su vida media es de 2 a 9 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 99%. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

El ketorolaco se utiliza por lo regular por vía oral en el **tratamiento a corto plazo del dolor agudo de moderado a grave**. La dosis oral habitual es de 10 mg cada seis horas. La duración del tratamiento no debe exceder los cinco días. Por vía parenteral se emplea en el **tratamiento a corto plazo del dolor posoperatorio agudo de moderado a grave**. La dosis que se maneja es de 10 a 30 mg cada ocho horas. El fármaco se presenta en comprimidos de 10 mg y ampolletas de 10 y 30 mg/ml. Otras presentaciones: solución oftálmica, cápsulas, gel y tabletas sublinguales.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas, en general, son más frecuentes con el uso prolongado y en altas dosis. **Alteraciones gastrointestinales**, edema, hipertensión, *rash*, prurito, somnolencia, mareos, cefalea y sudación son las más comunes.

Contraindicación

No debe prescribirse a personas hipersensibles al ketorolaco. En embarazo, lactancia, insuficiencia hepática severa o insuficiencia renal moderada o grave, **úlcera gastroduodenal** en evolución o antecedentes de úlcera o hemorragia digestiva. En el asma, pacientes con antecedentes de alergia a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Nimesulida

Fármaco que posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

Farmacodinamia

Actúa **inhibiendo la vía de ciclooxigenasa** en la cascada metabólica del ácido araquidónico.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y rectal, después de su administración oral se absorbe en el tubo digestivo. Su vida media es de 1 a 5 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada a través de la orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza como analgésico, antipirético, antiinflamatorio y en síntomas respiratorios de vías aéreas, artritis y como coadyuvante en dismenorrea. La dosis que se utiliza es de 100 mg dos veces al día en adultos. El fármaco se presenta en tabletas de 100 mg, supositorio de 50 y 100 mg y suspensión de 1 g. Otras presentaciones: gel.

Reacciones adversas

A dosis terapéuticas los efectos colaterales son poco frecuentes; por lo regular lo que se puede presentar es pirosis, náuseas y gastralgia.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al producto, **hemorragia gastrointestinal activa o úlcera gastroduodenal activa, durante el embarazo** y niños menores de un año.

Autoevaluación

1. Un sujeto masculino de 54 años de edad se encuentra en tratamiento desde hace dos semanas por úlcera gástrica. Acude con su médico de cabecera para que le recete un medicamento porque tiene cefalea moderada y dolor muscular desde hace tres días. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más adecuado para controlar estas molestias en el paciente?
   a) Aspirina.
   b) Ketorolaco.
   c) Acetaminofén.
   d) Piroxicam.

2. Una mujer de 48 años de edad se encuentra en protocolo de estudio por fiebre de origen desconocido de dos semanas de evolución. Con la finalidad de controlar la fiebre que no responde con antipiréticos por vía oral, se le administra un antipirético por vía intravenosa. Unos 10 minutos después ésta presenta broncoespasmo e hipotensión severa. ¿Cuál de los siguientes medicamentos es quizá el responsable de esta alteración?
   a) Paracetamol.
   b) Nimesulida.
   c) Metamizol.
   d) Clonixinato de lisina.

3. Un niño de 4 años de edad ingresa al hospital con fiebre y tos persistente; para el control de la fiebre el pediatra le prescribe acetaminofén. Sin embargo, la madre del niño que es abogada, exige información completa con respecto a cuál es la sobredosificación, reacciones adversas y tratamiento en caso de sobredosis del medicamento. ¿Qué le diría el pediatra a la madre del niño para tranquilizarla? La reacción adversa más severa por sobredosis de acetaminofén, en el caso mencionado en el numeral anterior, es:
   a) Insuficiencia respiratoria aguda.
   b) Necrosis hepática.
   c) Crisis convulsivas.
   d) Broncoespasmo.

4. Dicha reacción ocurre cuando se administra acetaminofén a dosis superiores de:
   a) 2 a 3 g.
   b) 4 a 6 g.
   c) 10 a 15 g.
   d) 7 a 8 g.

5. En caso de sobredosis por acetaminofén, el enfermo debe ser manejado a nivel hospitalario, lo cual debe incluir:
   a) Naloxona.
   b) *N*-Acetilcisteína.
   c) Digoxina.
   d) Flumacenil.

6. Una niña de 12 años de edad es llevada al servicio de urgencias pediátricas con fiebre, anorexia, odinofagia y tos. Después de una exploración física completa se establece diagnóstico de faringoamigdalitis. ¿Cuál de los siguientes debe ser el más adecuado para el control de la fiebre, y para mejorar los signos y síntomas respiratorios de vías aéreas?
   a) Nimesulida.
   b) Paracetamol.
   c) Metamizol.
   d) Ketorolaco.

Capítulo 24 Fármacos antihistamínicos

La histamina es un mediador químico, interviene en bastantes procesos fisiológicos celulares los cuales incluyen: reacciones alérgicas, hipersensibilidad inmediata, inflamación, secreción gástrica, y participa como neurotransmisora en el sistema nervioso central.

Se forma por la descarboxilación del aminoácido histidina por la enzima L-histidina. La mayor parte de ésta se almacena preformada en gránulos citoplasmáticos de los mastocitos del tejido conjuntivo y de los basófilos sanguíneos. En los humanos los mastocitos se encuentran en el tejido conjuntivo laxo de todos los órganos, en especial alrededor de los vasos sanguíneos, nervios y linfáticos de la piel, tracto respiratorio superior e inferior y mucosa gastrointestinal.

Los sitios de formación y almacenamiento de histamina además de los mastocitos, son las células epidérmicas, la mucosa gástrica, las neuronas del sistema nervioso central y el tejido de regeneración o crecimiento rápido.

Liberación de la histamina

En condiciones normales la histamina se libera sólo bajo las influencias de ciertos procesos fisiológicos, como la secreción del ácido clorhídrico. Su liberación también puede ser inducida por algunas sustancias; sin embargo, el principal mecanismo fisiopatológico para su liberación es el inmunitario.

Como parte de la respuesta alérgica a un antígeno se producen anticuerpos IgE que se unen a las membranas de los mastocitos y de los basófilos, la sensibilización de estas células produce apertura de los canales de calcio y liberación de gránulos secretorios que contienen histamina y otras sustancias químicas preformadas farmacológicamente activas.

Algunas sustancias estimulan la liberación de histamina por los mastocitos y los basófilos en forma directa, sin sensibilización previa. Éstas comprenden sustancias de utilidad clínica como la morfina, succinilcolina y medios de contraste radiológico; sustancias no terapéuticas como los polipéptidos de toxinas de insectos inoculados por picaduras, polipéptidos básicos como son la bradicinina y la sustancia P; citocinas, factores liberadores de histamina de diversas células.

Una vez liberada, la histamina se difunde con rapidez hacia los tejidos circundantes y en minutos aparece en la sangre.

Receptores de la histamina

Existen al menos tres tipos distintos de receptores para la histamina ($\mathbf{H_1}$, $\mathbf{H_2}$ y $\mathbf{H_3}$).

1. Los **receptores $\mathbf{H_1}$** se encuentran en el músculo liso bronquial, tracto gastrointestinal, nervios y linfáticos de la piel, sistema de conducción del corazón y en el cerebro. Son los responsables de la constricción del músculo liso bronquial y vascular, de la activación de los nervios aferentes vagales de las vías aéreas y de los receptores de la tos. Desempeñan una función central en los trastornos alérgicos inmedia-

tos, como son secreción nasal, estornudos, el picor de nariz y garganta, y en menor grado, molestias de la conjuntivitis y de la dificultad respiratoria.
2. Los **receptores H_2** están presentes en la mucosa gástrica, útero y cerebro. Se encuentran involucrados en la regulación de la secreción de ácido gástrico, en el aumento de la permeabilidad vascular y en el control por retroalimentación de la liberación de histamina.
3. Los **receptores H_3** parecen estar presentes en las terminaciones nerviosas histaminérgicas, intervienen en el control por retroalimentación de la síntesis y liberación de histamina.

Acción farmacológica sobre receptores H_1

La histamina a través de su acción sobre receptores H_1 produce:

1. Estimulación de las terminaciones nerviosas y ocasiona dolor, prurito y eritema.
2. Contracción del músculo liso vascular y bronquial, incrementa la generación de prostaglandinas, disminuye el tiempo de conducción del nódulo auriculoventricular, activa los nervios aferentes vagales de la vía aérea y estimula los receptores de la tos.
3. En el corazón genera efectos de contractilidad y fenómenos eléctricos; es decir, aumenta la fuerza de contracción y acelera la frecuencia cardiaca.
4. En el aparato cardiovascular ocasiona vasoconstricción de los grandes vasos, dilatación de los vasos sanguíneos más delgados e hiperpermeabilidad capilar.
5. En el cerebro aumenta el estado de alerta.

Antihistamínicos

Por lo general, se conoce como antihistamínicos sólo a los **antagonistas de los receptores H_1**, en especial aquellos utilizados en el tratamiento de la rinitis y dermatitis alérgicas.

Estos medicamentos se unen a los receptores de la histamina sin estimularlos, mediante un mecanismo conocido como **antagonismo competitivo**, por tanto, su efecto terapéutico es más efectivo cuando han sido administrados en forma profiláctica; puesto que impiden, pero no revierten las reacciones iniciadas por la histamina.

Los antihistamínicos se introdujeron al mercado mundial en el decenio de 1940-1949, y desde entonces han sido el aliado ideal para combatir las enfermedades alérgicas.

Clasificación

Los antihistamínicos han sido clasificados de manera clínica en una forma general de acuerdo con la capacidad depresora del sistema nervioso central (SNC) en: **antihistamínicos clásicos o de primera generación** (clorfeniramina, difenhidramina, bromfeniramina, meclizina, triprolidina, hidroxizina, azelastina y otros).

Antihistamínicos no sedantes o de segunda generación (loratadina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, terfenadina, ebastatina, epinastina y otros).

Los antihistamínicos de segunda generación muestran un perfil de seguridad mejor que los de primera, ofrecen al paciente buen estado de alerta y concentración en sus tareas cotidianas. Esto es debido a su escasa capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y ausencia de efectos anticolinérgicos.

A continuación considere en forma detallada cada uno de los agentes antihistamínicos más utilizados en la clínica.

Clorfeniramina

Es un antihistamínico de primera generación, cuenta con una presentación inyectable, muy útil en procesos agudos graves que requiere de administración parenteral.

Farmacodinamia

Es un antagonista del receptor H_1 de primera generación, **inhibe la unión de la histamina con los receptores H_1**. Produce relajación del músculo liso bronquial y vascular, disminución del prurito, inhibición de la actividad de los nervios aferentes vagales de la vía aérea y reducción de la estimulación de los receptores de la tos.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa y se distribuye en todo el organismo. Su vida media es de 14 a 25 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada en orina.

Indicación, dosis y presentación

Se emplea sobre todo para el tratamiento de rinitis alérgica, rinitis vasomotora, reacciones alérgicas a medicamentos, alimentos y a picaduras de insectos. La dosis utilizada por vía oral es de 4 mg cada 4 a 6 horas y por

vía intravenosa 5 a 20 mg como dosis única. La clorfeniramina se presenta en tabletas de 4 mg y en ampolletas de 10 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos que se relacionan con la administración de este fármaco son: síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento; **sequedad de la boca**, **somnolencia**, **sedación**, confusión, fatiga, visión borrosa, temblores, anorexia e hipotensión.

Contraindicaciones

No se recomienda la administración del medicamento en pacientes con hipertrofia prostática, glaucoma, asma e hipersensibilidad.

Difenhidramina

Farmacodinamia

Impide la unión de la histamina con los receptores H_1 a nivel del músculo liso bronquial, tubo digestivo, útero y grandes vasos.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa, se absorbe en tubo digestivo. Es metabolizada en hígado y eliminada en orina. Su efecto por vía oral se inicia en 30 a 60 minutos y por vía parenteral en 20 a 30 minutos. Su acción persiste en 3 a 6 horas.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en sujetos con reacciones alérgicas debidas a liberación de histamina. La dosis que se recomienda por vía oral es de 25 a 50 mg cada 4 a 6 horas, por vía intravenosa o intramuscular la dosis es según la intensidad de la reacción alérgica, de 10 a 50 mg cada 4 a 6 horas. La dosis máxima es de 400 mg/día. La difenhidramina se presenta en tabletas de 25 y 50 mg, ampolletas de 10, 50 y 100 mg. Otras presentaciones: cápsulas, crema, loción.

Reacciones adversas

Las reacciones más comunes después de la administración de la difenhidramina son alteraciones gastrointestinales, **sedación**, **visión borrosa**, retención urinaria, confusión, fatiga, hipotensión y temblores.

Contraindicaciones

No se recomienda en pacientes con obstrucción piloroduodenal y de vías urinarias, niños prematuros, lactantes, durante la lactancia, asma, glaucoma, hipertrofia prostática y úlcera péptica.

Loratadina

Farmacodinamia

Es un antagonista del receptor H_1 de segunda generación, **actúa sobre los receptores periféricos**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Se absorbe rápida y de forma total por el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de una hora. Su vida media es de 12 horas.

Se une en 98% a las proteínas plasmáticas. Se distribuye en todo el organismo **excepto en el cerebro**, dado que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Es metabolizada en hígado y eliminada en 90% por la orina y el resto en heces.

Indicación, dosis y presentación

Está indicada en caso de síntomas relacionados con **rinitis alérgica**: estornudos, rinorrea y prurito. Además, se utiliza para aliviar síntomas y signos de **urticaria crónica** y de otras afecciones dermatológicas alérgicas. Otra indicación del medicamento es el tratamiento sintomático de rinitis alérgica estacional polínica y viral.

La dosis que se recomienda es de 10 mg cada 24 horas en adultos y mayores de 12 años. La loratadina se presenta en tabletas de 10 mg y jarabe. Otras presentaciones: gotas, solución oral.

Reacciones adversas

Las reacciones que suelen presentarse después de la administración de ésta son **sedación**, nerviosismo, boca seca, somnolencia, cefalea y fatiga.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes idiosincráticos o alérgicos al medicamento o alguno de los compuestos de la fórmula. Incluso está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Desloratadina

Es el metabolito activo de la loratadina, es un **antagonista selectivo de los receptores H_1 periféricos de la histamina**, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Posee una acción prolongada y un efecto no sedante.

Es muy útil y segura en el tratamiento de **rinitis alérgica** y **urticaria crónica idiopática**. La dosis normal es de 5 mg por vía oral cada 24 horas. Se presenta en tabletas de 5 mg y suspensión. Los efectos colaterales informados con el uso del medicamento incluyen cefalea, **sequedad de boca** y **somnolencia**.

Fexofenadina

Es un antihistamínico de acción rápida y prolongada, es el metabolito activo de la terfenadina. Actúa como **antagonista selectiva de los receptores H_1 de la histamina a nivel periférico**, no atraviesa la barrera hematoencefálica, de tal forma que no posee efectos anticolinérgicos ni sedantes.

Se utiliza para el alivio de los síntomas relacionados a la **rinitis alérgica** y a la **urticaria crónica**. La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día, en personas con daño renal se recomienda una dosis inicial de 120 mg cada 48 horas.

Levocetirizina

Es un metabolito activo de la cetirizina y un **antihistamínico antagonista selectivo de los receptores H_1 periféricos**.

Se utiliza para el tratamiento de los síntomas relacionados con **rinitis alérgica** y **urticaria idiopática**. La dosis usual es de 5 mg una vez al día, se presenta en tabletas de 5 mg. Los efectos colaterales más frecuentes incluyen: **somnolencia**, **fatiga** y **astenia**.

Autoevaluación

1. Un varón de 32 años de edad acude a consulta con el alergólogo, se queja de que estornuda de manera continua y, además, tiene secreción de la nariz y comezón en los ojos. Refiere que los síntomas son más graves durante los meses de primavera. Ha intentado tratamiento con antihistamínicos de venta libre, que ayudan a disminuir los síntomas, pero también le causan efectos secundarios intolerables. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más adecuado para tratar a este paciente?
   a) Ranitidina.
   b) Fexofenadina.
   c) Celecoxib.
   d) Misoprostol.

2. ¿Cuál de los siguientes fármacos no se recomendaría al individuo mencionado en el numeral previo?
   a) Desloratadina.
   b) Difenhidramina.
   c) Fexofenadina.
   d) Levocetirizina.

3. ¿En cuál de los siguientes trastornos se usan los antagonistas del receptor H_1?
   a) Broncoconstricción ocasionada por penicilinas.
   b) Asma bronquial.
   c) Rinitis alérgica.
   d) Úlcera péptica.

4. Una mujer de 25 años de edad ingresa a la sala de urgencias por presentar palpitaciones, prurito, así como erupción cutánea en espalda, tórax y miembros pélvicos. Había ingerido mariscos dos horas previas a su ingreso a urgencias. El médico decide iniciar manejo con difenhidramina por vía intravenosa. ¿Cuál de las siguientes reacciones adversas es predecible con el uso del medicamento?
   a) Dificultad respiratoria.
   b) Diarrea.
   c) Daño hepático.
   d) Sedación.

5. El efecto citado en el numeral anterior se debe a la interacción del fármaco con los receptores H_1 a nivel:
   a) Tracto respiratorio.
   b) Gastrointestinal.
   c) Sistema nervioso central.
   d) Hepático.

6. ¿Cuál de los siguientes no constituye una contraindicación para administrar el medicamento citado en el numeral 4?
   a) Glaucoma.
   b) Hipertrofia prostática.
   c) Obstrucción de vías urinarias.
   d) Insuficiencia pancreática.

7. ¿Cuál de los siguientes fármacos posee mayor acción depresora sobre el SNC?
   a) Clorfeniramina.
   b) Desloratadina.
   c) Fexofenadina.
   d) Levocetirizina.

8. ¿Cuál de los siguientes enunciados describe el mecanismo de acción de los antihistamínicos sobre los receptores de la histamina?
   a) Antagonismo no competitivo.
   b) Sinergismo de potenciación.
   c) Sinergismo de suma.
   d) Antagonismo competitivo.

9. El profesor de farmacología deja un trabajo de investigación sobre los antihistamínicos a un grupo de alumnos de quinto semestre de enfermería. El trabajo consiste en identificar los antihistamínicos de primera y de segunda generación. Una de las alumnas le pide a usted que le ayude a identificar de los siguientes cuál es uno de segunda generación. ¿Qué le diría?
   a) Meclizina.
   b) Azelastina.
   c) Desloratadina.
   d) Bromfeniramina.

10. ¿Cuál es la dosis usual del medicamento mencionado en el numeral anterior?
   a) 5 mg cada 24 horas.
   b) 120 mg una vez al día.
   c) 10 mg una vez al día.
   d) 25 mg una vez al día.

Sección VII

Quimioterapia de las enfermedades parasitarias y microbianas

CONTENIDO

Capítulo

25 Fármacos antiparasitarios
26 Fármacos antimicóticos
27 Fármacos antivirales
28 Fármacos antibacterianos
29 Fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis

Capítulo 25 Fármacos antiparasitarios

Las enfermedades por parásitos son verdaderos problemas de salud pública, de manera particular en los países en desarrollo en los que, debido a diversos factores sanitarios, económicos y culturales, se relacionan no sólo con morbilidad importante sino también con un considerable costo económico. Estas enfermedades se presentan con mayor frecuencia en los lugares con climas cálidos y templados y en las regiones tropicales, por lo regular en zonas pobres y mal saneadas.

Cabe decir que un parásito es un organismo que vive sobre o dentro de otro ser vivo en donde logra obtener el ambiente y los nutrimientos necesarios para su crecimiento.

El mecanismo de contagio varía dependiendo de cada parásito. La mayor parte de ellos se adquieren al ingerir agua o alimentos contaminados con sus quistes o huevos, otros penetran a través de la piel.

Los síntomas producidos dependen del organismo causante y en muchas ocasiones no se presenta ninguna molestia. Cuando existen síntomas los pacientes presentan náuseas, vómito, anorexia o aumento del apetito, pérdida de peso, disminución del crecimiento, prurito anal de predominio nocturno, meteorismo, diarrea alternando con estreñimiento, dolor abdominal, cefalea y anemia.

El diagnóstico se logra mediante la visualización de quistes o huevos en exámenes de heces, en algunas ocasiones se observa a los parásitos durante estudios radiológicos intestinales o en las colonoscopias. En otras se observan en las heces o en los márgenes del ano.

Clasificación

Para la clasificación de los parásitos se tiene en cuenta el modo de reproducción y el tipo de organelos de reproducción, de locomoción así como las estructuras intracitoplásmicas.

Con base en su organización celular los parásitos se clasifican en protozoarios si tienen una sola célula y metazoarios si tienen muchas.

Protozoarios

Los protozoarios (con base en su locomoción) se clasifican en:

1. **Sarcomastigophora:** Comprende las amibas (sarcodina) y los flagelados (mastigophora). La locomoción de las amibas se obtiene mediante la extrusión de seudópodos, *Entamoeba hystolitica* pertenece a este grupo.

   Los flagelados se mueven debido a la agitación de estructuras similares a látigos y en ocasiones membrana ondulante. Se incluye en el grupo a los flagelados intestinales, del aparato genitourinario (*Giardia lamblia, Trichomonas*) y los flagelados de la sangre y de los tejidos *Trypanosoma* y *Leishmania.*
2. **Ciliophora:** Son protozoarios complejos que portan cilios distribuidos en hileras o en placas. El único parásito ciliado de los humanos es *Balantidium coli.*

3. **Apicomplexa:** Tienen un sistema de organelos en su extremo apical, que producen sustancias para facilitar la penetración en las células huésped. Se incluye en este grupo a *Leishmania*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis carinii* y *Cryptosporidium*.
4. **Microspora:** Son pequeños parásitos intracelulares, se caracterizan por la estructura de sus esporas con un mecanismo de extrusión complejo, utilizado para inyectar el material infeccioso en las células huésped.

Metazoarios

Comprenden a los gusanos o helmintos parásitos del hombre. Los helmintos se dividen en nematodos y platelmintos.

Nematodos

Los nematodos son gusanos redondos con cuerpo cilíndrico, pueden ser parásitos intestinales o infectar la sangre y los tejidos. Se incluyen en el grupo a *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichuris trichura, Toxocara canis* y *Trichinella spiralis*. Se calcula que más de un billón de personas en el mundo están infectadas con nematodos intestinales y la mitad de esa cifra sufre de infecciones por nematodos en tejidos.

Platelmintos

Son gusanos planos similares a hojas o cintas; se clasifican, a su vez, en trematodos y cestodos.

Trematodos

Tienen su cuerpo en forma de hoja. Pertenecen a este grupo *Fasciola hepatica* y esquistosomiasis.

Cestodos

También conocidas como tenias, tienen cuerpos compuestos por cintas o segmentos: *Taenia solium* y *Taenia saginata*. Las infecciones por cestodos se presentan en casi todas las regiones del mundo.

El manejo racional de las parasitosis inicia por un diagnóstico correcto del agente causal que abre el camino para la implantación ulterior de la terapia farmacológica adecuada, misma que se orienta a la erradicación o reducción del número de parásitos. Además del tratamiento farmacológico, el manejo de las enfermedades parasitarias debe estar encaminado a la educación del paciente con respecto a las medidas de higiene, manejo nutricional y reducción de factores ambientales de riesgo.

Dado el gran número de agentes disponibles hoy día, considere sólo los más importantes.

Benzimidazoles

Los benzimidazoles son los antihelmínticos de amplio espectro más utilizados, los medicamentos incluidos en el grupo son **albendazol** y **mebendazol**.

Albendazol

Se usa como antihelmíntico principalmente contra las parasitosis provocadas por *Ascaris lumbricoides, Taenia saginata, Taenia solium* y cisticercosis cerebral.

Farmacodinamia

Actúa inhibiendo la captura de glucosa en los helmintos, disminuye la síntesis de ATP y **reduce la carga enérgica**. Inmoviliza al parásito intestinal que se elimina del tracto gastrointestinal.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Se absorbe en la mucosa gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 3 horas, se distribuye en todos los tejidos del organismo. Su vida media es de 8 a 9 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado 85% en orina y el resto en heces.

Indicación, dosis y presentación

Está indicado en pacientes con ascariasis, teniasis, fasciolosis y equinococosis. Es el **fármaco de primera elección para el tratamiento de la ascariasis, también es el de elección en el tratamiento de la neurocisticercosis**. En caso de ascariasis la dosis que se administra es de 400 mg como dosis única. En sujetos con fasciolosis y teniasis, la dosis que se recomienda es de 400 mg al día durante tres días consecutivos. Está indicado en niños mayores de dos años y se da la misma dosis.

En el tratamiento de la neurocisticercosis el albendazol se utiliza a razón de 15 mg/kg/día en dosis dos veces al día durante 21 días. El fármaco se presenta en tabletas de 200 y 400 mg y en suspensión oral de 200 y 400 mg/ml.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes relacionadas con la administración del medicamento son **diarrea** y **cólicos abdominales**, anorexia, náuseas, vómito, mareos y cefalea. El albendazol posee **efectos embriotóxicos** y **teratógenos**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad al compuesto, en mujeres embarazadas y en niños menores de dos años. Se debe utilizar con cuidado en aquellos con cirrosis hepática.

Mebendazol

Farmacodinamia

Interfiere con la formación del túbulo celular en el parásito y de esa forma altera la recaptación de glucosa y las funciones digestivas normales del parásito, de tal modo que se produce un proceso autolítico.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral. Se absorbe menos de 10% en la mucosa gastrointestinal. Su vida media es de 3 a 6 horas. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 1 a 2 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado por heces y orina.

Indicación, dosis y presentación

El mebendazol es muy útil en el tratamiento de la **ascariasis** y la **teniasis**. Además es muy efectivo para el tratamiento de otras infecciones intestinales por nematodos, incluyendo la **uncinariasis**, la **tricuriasis** y la **enterobiasis**.

La dosis que se recomienda en caso de ascariasis es de 100 mg dos veces al día, en la mañana y en la noche durante tres días consecutivos. En caso de teniasis se administran 200 mg dos veces al día durante tres días consecutivos.

El mebendazol se presenta en tabletas masticables de 100 y 500 mg y suspensión oral. Las tabletas deben masticarse antes de deglutirse.

Reacciones adversas

El mebendazol rara vez ocasiona reacciones adversas. Algunas ocasiones produce dolor abdominal transitorio y diarrea, en especial en los casos de infestación masiva y expulsión de parásitos. Pocos pacientes experimentan reacciones alérgicas, pero éstas pueden relacionarse con la muerte de los parásitos. Al igual que el albendazol, posee efectos **embriotóxicos** y **teratógenos**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en sujetos que presentan hipersensibilidad al compuesto, pacientes con colitis ulcerosa y durante la lactancia y el embarazo.

Metronidazol

El metronidazol actúa contra bacilos **anaerobios gramnegativos**: *Bacteroides, Fusobacterium*; contra algunos **anaerobios grampositivos**: *Clostridium* y *Eubacterium*. También actúa contra *H. pylori, G. vaginalis, E. histolytica* y *G. lamblia*.

Farmacodinamia

Antibacteriano sistémico, antiprotozoario, microbicida. **Inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos** y **produce la muerte celular**. Destruye los trofozoítos de *E. histolytica*, pero no los quistes.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral, tópica e intravenosa. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 1 a 2 horas. Su vida media es de 8 horas. Se distribuye muy bien hacia varios tejidos y llega a concentraciones terapéuticas en las secreciones vaginales, semen, saliva, leche materna y líquido cefalorraquídeo. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina.

Indicación, dosis y presentación

Es el **medicamento de elección para el tratamiento de la giardiasis y de la tricomoniasis**. También es el fármaco de elección para el tratamiento de todas las **infecciones tisulares contra *E. histolytica*** como la amibiasis hepática. Se emplea para el tratamiento de amibiasis, infecciones bacterianas como: *B. fragilis, Clostridium* y *Fusobacterium*. A menudo se usa para el tratamiento de úlceras gastroduodenales relacionadas con *H. pylori*.

Además, se utiliza como **profilaxis de infecciones colónicas perioperatorias** y en el tratamiento de vaginitis por *Gardnerella vaginalis*.

En caso de amibiasis la dosis que se utiliza es de 500 mg tres veces al día durante 5 a 10 días. Si se está tratando tricomoniasis y giardiasis se recomienda una dosis de 250 a 500 mg tres veces al día durante siete días.

El metronidazol se presenta en tabletas de 500 mg, ampolletas de 500 mg y óvulos de 250 mg. Otras presentaciones: suspensión, crema, gel.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas, que en general son leves, incluyen **náuseas**, **vómito**, **anorexia**, diarrea, dolor epigástrico, **mareo**, somnolencia, calambres, erupción cutánea, prurito y sequedad de boca o sabor metálico.

Contraindicaciones

Está contraindicado en sujetos que presentan hipersensibilidad al fármaco u otro derivado, lesiones del sistema nervioso central (SNC) y **durante el primer trimestre de embarazo**. Debe evitarse la ingesta de alcohol durante la administración de éste.

Diyodohidroxiquinoleína

Farmacodinamia

Actúa contra los trofozoítos y quistes de *Entamoeba histolytica* de la luz intestinal, pero no en la pared ni en los tejidos extraintestinales. **Se desconoce su mecanismo de acción antiparasitaria**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, su absorción es muy escasa. Es eliminada en heces.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza sobre todo en personas con amibiasis intestinal portadoras asintomáticas. La dosis que se administra es de 650 mg tres veces al día durante 20 días. La diyodohidroxiquinoleína se presenta en tabletas de 650 mg. Otras presentaciones: suspensión.

Reacciones adversas

Los efectos adversos del fármaco incluyen **alteraciones gastrointestinales**, fiebre, erupción cutánea, **crecimiento de la glándula tiroides**, **color amarillo de piel y de cabello**.

Su administración a dosis altas y por tiempo prolongado produce efectos secundarios, a veces irreversibles, entre ellos atrofia óptica y defectos visuales.

Contraindicaciones

La diyodohidroxiquinoleína está contraindicada en las personas que presentan hipersensibilidad al yodo y en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad de la tiroides y durante la lactancia.

Tinidazol

Farmacodinamia

Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y produce la muerte celular.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral. Se absorbe en tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 2 horas. Su vida media es de 12 a 14 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado por orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Se emplea sobre todo en pacientes con **amibiasis intestinal**. La dosis que se utiliza es de 500 mg tres veces al día durante tres días.

También se usa en pacientes con amibiasis hepática y la dosis que se administra es de 2 g por día en una sola toma durante 3 a 5 días.

En sujetos con giardiasis y tricomoniasis se da una dosis de 2 g en una sola toma. El tinidazol se presenta en tabletas de 500 mg.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas que puede ocasionar son síntomas gastrointestinales: **náuseas**, **vómito**, **dolor abdominal**, diarrea o estreñimiento; alteraciones neurológicas, prurito y erupción cutánea.

Contraindicaciones

Está contraindicado sobre todo en pacientes con hipersensibilidad al compuesto, lesiones del SNC, **embarazo** y **lactancia**. Debe evitarse la ingesta de alcohol durante la administración del fármaco.

Prazicuantel

Es uno de los antihelmínticos de amplio espectro primarios para el tratamiento de las infecciones por cestodos y trematodos en el humano.

Farmacodinamia

Produce aumento en la actividad muscular, seguido de contracciones y parálisis espástica.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral. Se absorbe en tubo digestivo y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en las 3 horas. Se distribuye en todo el organismo. Su vida media es de 1 a 2 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina.

Indicación, dosis y presentación

Es el fármaco **más eficaz frente a las infecciones ocasionadas por trematodos**, principalmente las infecciones sanguíneas (esquistosomiasis), infecciones hepáticas (fasciolosis), infecciones intestinales y pulmonares. Además, se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las infecciones ocasionadas por cestodos.

En caso de esquistosomiasis la dosis que se usa es de 60 mg/kg/día en tres dosis divididas por un día. El intervalo entre una dosis y otra no debe ser menor de 4 horas ni mayor de 6 horas.

En pacientes con fasciolosis se emplean 25 mg/kg, tres veces por día. En el tratamiento de la teniasis se utiliza una dosis de 10 mg/kg como dosis única. El fármaco se presenta en tabletas de 150 y 600 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos en general son transitorios y dependen de la dosis. Náuseas, vómito, dolor abdominal, cefalea, fiebre, somnolencia, anorexia y erupción cutánea son los más comunes.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad al compuesto, **niños menores de cuatro años y durante la lactancia**.

Pirantel

Es un fármaco de segunda elección después de los benzimidazoles para el tratamiento de ascaridiasis, uncinariasis y enterobiasis.

Farmacodinamia

Favorece la liberación de acetilcolina e **inhibe la acción de la colinesterasa**, lo que provoca parálisis espástica de los parásitos y facilita su expulsión de la luz intestinal.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral. Se absorbe muy poco en el tubo digestivo. Es metabolizado en hígado, la porción que se absorbe es eliminada en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Está indicado en sujetos con **ascariasis**, **oxiuriasis** y **uncinariasis**. La dosis recomendable es de 11 mg/kg hasta 1 g como dosis única; está disponible en tabletas de 100, 125 y 250 mg. Otras presentaciones: suspensión.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes se limitan a **dolor abdominal transitorio**, náuseas, vómito, diarrea, vértigo, cefalea, fiebre y mareos.

Contraindicaciones

Está contraindicado en aquellos pacientes que presentan hipersensibilidad al compuesto y en niños menores de dos años.

Cloroquina

La cloroquina es el prototipo de una clase de derivados aminoquinolínicos antipalúdicos. Es el **principal agente contra el paludismo humano**. Es muy eficaz en el tratamiento supresivo y en el control de los ataques agudos de paludismo.

Farmacodinamia

Actúa como antimetabolito, impidiendo la síntesis del ácido fólico e **inhibiendo el desarrollo de los parásitos**. Además, inhibe la polimerización de los grupos hem aumentando su concentración en el interior del parásito en donde ejerce un efecto tóxico.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral y absorbida en el tubo digestivo. Se acumula en diversos tejidos (riñones, hígado, pulmones, bazo, ojos, piel y eritrocitos). Su vida media es de 6 a 7 días. Se metaboliza de forma parcial en el hígado, donde se forman algunos metabolitos activos. Es eliminada de manera lenta en la orina, y en la leche materna tarda meses en desaparecer por completo.

Indicación, dosis y presentación

Es el fármaco de elección para el tratamiento del paludismo. También se emplea como tratamiento preventivo en regiones de paludismo. La dosis recomendable es de 300 mg una vez cada siete días. Iniciando una semana antes de ingresar a la zona endémica, durante cuatro semanas después de haber salido de la misma.

Para el tratamiento del ataque agudo de paludismo se usa de la siguiente forma:

- Primera dosis: 600 mg inicial, después 300 mg a las 6, 24, 48 horas.
- Segunda dosis: 300 mg una vez al día.
- Tercera dosis: 300 mg una vez al día.

También se emplea en el **tratamiento de la artritis reumatoide** por su acción antiinflamatoria.

La cloroquina se presenta en tabletas de 150 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones que se pueden presentar después de la administración son síntomas gastrointestinales, prurito, cefalea, hipotensión arterial, trastornos visuales, caída del cabello y **cardiomegalia**.

Contraindicaciones

No es recomendable en caso de hipersensibilidad al compuesto, retinopatía, glaucoma, psoriasis, úlcera péptica y durante la lactancia.

Mefloquina

Es un medicamento relacionado de modo químico con la cloroquina. **Es el fármaco de elección para profilaxis** en regiones endémicas de paludismo con cepas resistentes a la cloroquina.

Farmacodinamia

Se ha dicho que el fármaco es acumulado dentro del parásito, **inhibiendo la polimerización de los grupos hem**, provocando la acumulación de derivados tóxicos, con lo que daña la membrana del plasmodio ocasionándole la muerte.

Farmacocinética

Es administrada sólo por vía oral, ya que su administración parenteral ocasiona irritación local. Es bien absorbida y es distribuida de forma amplia en los tejidos del organismo, las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de alrededor de 18 horas. Se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Tiene una vida media de 20 días, lo que permite un régimen de tratamiento semanal en la prevención del paludismo. El fármaco y sus metabolitos son eliminados en las heces.

Indicación, dosis y presentación

La mefloquina es eficaz en la profilaxis y el tratamiento del paludismo causado por **cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina**. La dosis indicada es de 250 mg una vez por semana. El fármaco puede permanecer en la sangre durante meses después de completar el tratamiento. Se presenta en tabletas de 250 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos de la mefloquina se limitan a **náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, cefalea, fiebre, erupción cutánea**. Se ha informado de casos de trastornos psiquiátricos graves manifestados por psicosis y crisis convulsivas que son reversibles al suspender el tratamiento.

Contraindicaciones

No se recomienda en pacientes con epilepsia, trastornos psiquiátricos, arritmias y trastornos de conducción cardiaca.

Pirimetamina

Actúa contra las formas eritrocíticas de *P. vivax, P. ovale, P. malariae* y contra las cepas susceptibles de *P. falciparum*, pero no tiene actividad contra las formas hepáticas de ninguna de estas cuatro especies.

Farmacodinamia

Inhibe la reductasa de dihidrofolato del plasmodium, enzima que cataliza la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal. Es acumulada en riñones, pulmones, hígado, bazo y eritrocitos. Se une a las proteínas plasmáticas.

Tiene una vida media de cuatro días. Es metabolizada en hígado y eliminada de forma lenta vía la orina y la leche materna.

Indicación, dosis y presentación

Está indicada en el tratamiento de **paludismo resistente a la cloroquina,** y la dosis recomendable es de 75 mg como dosis única.

También se utiliza en sujetos con **toxoplasmosis** a una dosis de 100 mg, dos veces al día durante el primer día, seguida de 50 a 75 mg diarios durante 3 a 6 semanas. La pirimetamina se presenta en tabletas de 25 mg.

Reacciones adversas

Las principales son **anorexia** y **vómito**. A dosis altas produce anemia megaloblástica y leucopenia.

Contraindicaciones

Está contraindicado su uso en caso de hipersensibilidad, anemia, depresión de médula ósea, insuficiencia hepática y lactancia.

Primaquina

Es activa contra las formas latentes y gaméticas de todas las especies causantes de paludismo humano.

Farmacodinamia

No se conoce bien su mecanismo de acción. Se cree que produce alteración en el transporte electrónico en el parásito.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral. Se absorbe en tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 2 a 3 horas. Su vida media es de 3 a 8 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La primaquina es el **fármaco de elección para la erradicación de las formas inactivas de *P. vivax* y *P. ovale***, la dosis que se administra es de 15 mg/día durante 14 días. Además, se utiliza en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/día durante 14 días. La primaquina se presenta en tabletas de 5 y 15 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas en general consisten en **metahemoglobinemia**, dolor abdominal y la hemólisis.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en personas con alteraciones hematológicas.

Quinina

La quinina, es un alcaloide derivado de la corteza del árbol chinchona hallado en América del Sur, fue el primer fármaco antipalúdico.

Farmacodinamia

A pesar de su uso farmacológico por más de 170 años, el mecanismo molecular de la acción de la quinina sobre los parásitos causantes del paludismo continúa siendo desconocido.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral. Se absorbe rápido por la pared intestinal. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 1 a 3 horas. Se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 4 a 5 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada en orina.

Indicaciones, dosis y presentación

Es el **fármaco de elección para *P. falciparum* severo**. Se da una dosis de 650 mg cada 8 horas durante 10 a 14 días. La presentación del medicamento es en tabletas de 300 mg.

Reacciones adversas

Es más tóxica que la cloroquina. En dosis terapéuticas produce un espectro de efectos colaterales denominado **cinconismo**, que recuerda los efectos observados cuando se utilizaban extractos de la corteza de chinchona para el tratamiento, entre los que se cuentan *tinnitus*, vértigo, cefaleas, náuseas y alteraciones de la visión (como visión borrosa, fotofobia, diplopía, campos visuales reducidos y alteración de la percepción de los colores). Con dosis más altas se afecta cierto número de órganos y sistemas, incluyendo el aparato cardiovascular, el músculo esquelético, el tracto gastrointestinal y el páncreas.

Contraindicaciones

Está contraindicada en casos de hipersensibilidad, arritmias cardiacas, embarazo y lactancia.

Autoevaluación

1. Un hombre de 45 años de edad es llevado al servicio de urgencias por presentar desde hace cinco días cefalea intensa, vómito en proyectil, convulsiones, alteraciones visuales, motoras y sensitivas. El paciente es valorado por el servicio de neurología y se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, la cual demuestra múltiples lesiones compatibles con neurocisticercosis. ¿Cuál de los siguientes constituye el tratamiento de elección en este caso?
   a) Metronidazol.
   b) Albendazol.
   c) Mebendazol.
   d) Cloroquina.

2. ¿Cuál es el mecanismo de acción del medicamento mencionado en el inciso anterior?
   a) Impide la síntesis del ácido fólico.
   b) Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos.

c) Inhibe la captura de glucosa y disminuye la síntesis de ATP.
d) Produce aumento en la actividad muscular.

3. Una mujer de 32 años de edad acude al servicio de ginecología por presentar desde hace tres días abundante eliminación de un flujo genital amarillento verdoso, maloliente, espumoso, relacionado con molestias e irritación de la vagina, vulva y parte superior e interna de los muslos. Después de realizar estudios complementarios, el ginecólogo establece un diagnóstico de tricomoniasis. ¿Cuál de los siguientes constituye el manejo ideal para la paciente?
a) Tinidazol.
b) Prazicuantel.
c) Metronidazol.
d) Pirantel.

4. Un hombre de 45 años de edad, campesino, es llevado al servicio de urgencias por presentar fiebre no muy elevada, astenia, adinamia, deterioro del estado general. En la exploración física se observa hepatomegalia dolorosa, hipomovilidad del hemitórax derecho y palidez de tegumentos. Después de realizar estudios complementarios se establece diagnóstico de amibiasis hepática. ¿Cuál de los siguientes constituye el manejo más adecuado en este caso?
a) Albendazol.
b) Tinidazol.
c) Metronidazol.
d) Pirantel.

5. Un varón de 28 años de edad, originario de Nigeria y residente en Toronto desde hace cuatro años, acude al servicio de urgencias por hematuria, sin disuria ni polaquiuria ni tenesmo vesical, afebril, sin dolor abdominal. En los estudios de imagen, la radiografía simple de abdomen demostró calcificación de la vejiga y de ambos uréteres. Ante la sospecha de esquistosomiasis, se interconsulta con el servicio de microbiología que realiza un examen bajo microscopio de la muestra de orina tras centrifugado, detectando huevos de esquistosomas. ¿Cuál de los siguientes constituye el manejo más adecuado para dicho paciente?
a) Albendazol.
b) Prazicuantel.
c) Pirantel.
d) Cloroquina.

6. ¿Cómo actúa el medicamento mencionado en el numeral anterior?
a) Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos.
b) Impide la síntesis del ácido fólico.
c) Produce aumento en la actividad muscular, seguida de contracciones y parálisis espástica.
d) Inhibe la captura de glucosa y disminuye la síntesis de ATP.

7. Un hombre de 45 años de edad acude al servicio de urgencias aquejado de disnea de pequeños esfuerzos, al interrogatorio refiere que hace seis meses estuvo en tratamiento por paludismo con un medicamento que no recuerda. En los estudios de imagen la radiografía de tórax demuestra cardiomegalia. ¿Cuál de los siguientes fármacos es quizá el responsable de esta alteración?
a) Pirimetamina.
b) Primaquina.
c) Cloroquina.
d) Mefloquina.

8. Un varón de 30 años de edad planea ir a Brasil para pasar las vacaciones de verano, la zona que desea visitar presenta una elevada incidencia de paludismo resistente a la cloroquina. Acude a su médico familiar para que le recete la profilaxis antipalúdica adecuada. ¿Cuál de los siguientes antipalúdicos sería el más adecuado?
a) Quinina.
b) Mefloquina.
c) Primaquina.
d) Pirimetamina.

9. Un varón de 16 años de edad regresa de una excursión en África del Sur con diarrea acuosa y maloliente, flatulencia y dolor epigástrico. Ante la sospecha de giardiasis, el médico envía muestras de heces para la búsqueda de huevos y parásitos, lo cual confirma el diagnóstico de infección por *Giardia lamblia*. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el más adecuado para el tratamiento del paciente?
a) Mebendazol.
b) Tinidazol.
c) Metronidazol.
d) Pirantel.

10. Un paciente masculino de 40 años de edad acude al servicio de urgencias por presentar debilidad, palpitaciones, disnea y cianosis. Los estudios complementarios revelan ausencia de enfermedad cardiaca y pulmonar. El enfermo había recibido tratamiento dos semanas previas por paludismo por un medicamento que no recuerda. El sujeto es valorado por el servicio de hematología y se establece diagnóstico de metahemoglobinemia. ¿Cuál de los siguientes fármacos se relaciona con este cuadro?
a) Primaquina.
b) Quinina.
c) Pirimetamina.
d) Mefloquina.

Capítulo 26 Fármacos antimicóticos

Los hongos son un grupo de vegetales caracterizado por la carencia de pigmento verde (clorofila) y por reproducirse mediante esporas (figura 26-1). Se encuentran por todas partes: en el aire, agua y tierra. Como saprófitos, producen graves deterioros de productos orgánicos o la madera almacenada; como parásitos causan enfermedades a plantas, animales y al humano. Incluso se parasitan unos a otros. Son organismos eucariontes, con núcleos bien organizados y una membrana nuclear bien definida. Hay dos tipos de células fúngicas: las somáticas, con núcleos muy pequeños y un proceso de división con base en **mitosis** ordinaria, y las reproductoras, que contienen núcleos mucho más grandes, y su división celular es con base en **meiosis**.

Al igual que otros eucariontes, los hongos poseen mitocondrias, retículo endoplásmico y aparato de Golgi. La membrana celular basal está bien organizada y contiene grandes cantidades de esteroles, propiedad que los hace muy diferentes, de aquí el mecanismo de acción de algunos antimicóticos que bloquean la formación de éstos y, por tanto, dejan una membrana defectuosa.

Las infecciones ocasionadas por los hongos se denominan **micosis** y desde el punto de vista clínico se clasifican en micosis superficiales, subcutáneas, sistémicas y oportunistas.

Micosis superficiales. Son las más frecuentes y menos graves. Producen infecciones localizadas en pelo, uñas, piel o mucosas. El mecanismo de transmisión es casi siempre por contacto directo con una persona infectada.

Las lesiones ocasionadas no producen dolor ni son incómodas para el paciente. Desde la perspectiva clínica se manifiestan por prurito leve, eritema y descamación.

Micosis subcutáneas. Son las causadas por hongos saprófitos del suelo, cuyas esporas penetran en el huésped por implantación traumática en la piel, dando lugar a lesiones que asientan en piel, tejido celular subcutáneo y a veces músculo y hueso. La diseminación es por contigüidad y a veces por vía linfática.

Por lo general, abundan en las regiones subtropicales y tropicales, atacan a los hospederos inmunocompetentes que realizan tareas rurales.

De manera clínica suelen manifiestarse por nódulos, tumoraciones, lesiones verrugosas y ulcerosas. Son crónicas, ya que evolucionan por meses o años y son difíciles al tratamiento.

Micosis sistémicas. Son las más graves y además resulta difícil su diagnóstico. Sus agentes etiológicos viven de forma saprofítica en el suelo o sobre restos vegetales y se inoculan a través de una herida o por inhalación a través de los pulmones. Las enfermedades más graves de origen fúngico sistémicas son la **histoplasmosis** y la **coccidiodomicosis** que causan una infección pulmonar lenta y crónica con diseminación a diversos órganos y tejidos.

Micosis oportunistas. Son patologías que se presentan en hospederos con diversos grados de inmunodeficiencias (síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA], enfermedades oncohematológicas, drogadictos endovenosos, quemados, trasplantados, tratamiento pro-

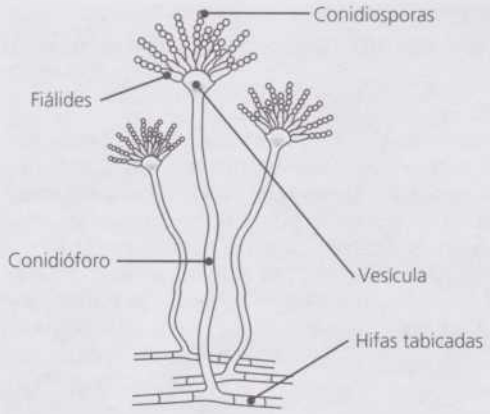

Figura 26-1. Estructura de un hongo.

longado con corticoides, etcétera). Son producidos por un gran número de géneros, los principales son *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*.

Fármacos antimicóticos

Los antimicóticos se dividen en dos grupos, de acuerdo con su forma de aplicación: sistémica y local.

Los antimicóticos de aplicación sistémica se administran por vía oral e intravenosa y son utilizados en el tratamiento de las micosis subcutáneas, sistémicas y oportunistas. En cambio, los antimicóticos de aplicación local están dirigidos al tratamiento de las micosis superficiales; sin embargo, cuando un sujeto presenta micosis superficial muy diseminada —como en el caso de onicomicosis—, el tratamiento debe ser tanto por vía oral como por vía tópica.

Antimicóticos sistémicos

Entre los fármacos más importantes para el tratamiento de micosis profundas están: anfotericina B, flucitosina, griseofulvina, nistatina, terbinafina, azoles, voriconazol y caspofungina.

Anfotericina B

Pertenece al grupo de polienos, es **fungostática** y **fungicida**, según la concentración obtenida en los líquidos corporales y la susceptibilidad de los hongos.

Farmacodinamia

La acción antifúngica es consecuencia de la **alteración en la permeabilidad de la membrana celular** que contiene ergosterol, un tipo de esterol. La anfotericina B **se une al ergosterol y produce alteración en la permeabilidad celular, permite la pérdida por filtración de diversas moléculas pequeñas**, lo que produce la disminución en la nutrición del microorganismo.

Farmacocinética

Es administrada por vía endovenosa, se distribuye en todo el organismo, pero penetra poco al sistema nervioso central (SNC) sólo en 2 a 3%. Su vida media es de 15 días. Se une a las proteínas plasmáticas en 95%. La anfotericina B es eliminada de forma lenta a través de los riñones debido a su paulatina desaparición del medicamento. La eliminación por la bilis puede ser una importante vía de eliminación.

Indicación, dosis y presentación

La anfotericina B está indicada en todos los pacientes con **micosis sistémicas graves** causadas por *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus* y *Candida*, principalmente en inmunodeprimidos. Se aplica en infusión intravenosa a dosis de prueba de 1 mg en 250 ml de solución glucosada a 5% durante 2 a 4 horas. Si no hay aparición de efectos secundarios, se aumenta en forma progresiva la dosis hasta 50 mg/día. La anfotericina B se presenta en ampolleta de 50 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos son comunes y a menudo severos. Durante la infusión pueden producirse **fiebre** y **escalofríos** en 50% de los pacientes; cefaleas, vómito, náuseas, hipotensión, **alteración de la función renal** en 80% de éstos; hipokalemia, en quienes padecen asma puede producir broncoconstricción. También la **tromboflebitis** es una complicación común en el sitio de infusión.

Contraindicaciones

La contraindicación de la anfotericina B se halla en los sujetos que son hipersensibles al fármaco y en los asmáticos.

Flucitosina (5-FC)

Actúa contra *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. El medicamento se emplea en especial en el tratamiento de la meningitis criptocócica.

Farmacodinamia

Actúa como antimetabolito y **bloquea la síntesis del DNA** y **del RNA**, con lo que inhibe el crecimiento y la reproducción de los hongos.

Farmacocinética

El fármaco puede administrarse por vía oral o intravenosa, según la severidad de la enfermedad. Cuando se prescribe por vía oral es absorbida de manera completa en el tubo digestivo. Su distribución es de forma amplia en toda el agua corporal incluyendo el líquido cefalorraquídeo. Su vida media es de 3 a 5 horas. Se metaboliza muy poco en hígado y es eliminada casi sin cambio a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La flucitosina se indica en infecciones producidas por *Candida* y criptococos, por lo regular en caso de **meningitis criptocócica**. La dosis recomendada es de 100 a 150 mg/kg de peso/día en cuatro tomas durante 7 a 10 días. La flucitosina rara vez se usa como fármaco único debido a que aparece resistencia con rapidez, por lo que se emplea en combinación con otros antimicóticos. La presentación del medicamento es en cápsulas de 250 y 500 mg, y ampolletas de 250 mg.

Reacciones adversas

La principal reacción adversa es la **depresión de la función de la médula ósea**: anemia, leucopenia, trombocitopenia. Otros efectos adversos menos frecuentes son náuseas, vómito, diarrea y eritema.

Contraindicaciones

El fármaco está contraindicado en aquellos individuos que se sabe son hipersensibles a él.

Griseofulvina

Es un producto metabólico de ciertas especies de *Penicillium* que fue descubierta en 1939; por lo común actúa contra *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*.

Farmacodinamia

La griseofulvina interrumpe la función microtubular de los dermatófitos ya que **provoca disfunción y desorganización de los microtúbulos, además inhibe la mitosis evitando la división celular**.

Farmacocinética

El fármaco se administra por vía oral. Su absorción es errática debido a la baja hidrosolubilidad. Su absorción mejora cuando se administra junto con alimentos ricos en grasa. Es distribuido de forma amplia en el organismo, se acumula en piel, cabello y uñas. Su vida media es de 12 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado a través de orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

La griseofulvina **debe usarse sólo para el tratamiento de las infecciones por dermatófitos en cuero cabelludo, piel y uñas**. La dosis que se utiliza en adultos oscila de 500 a 1 000 mg al día repartidos en varias dosis. En niños la dosis empleada es de 10 mg/kg por día. El tratamiento puede variar de 1 a 15 meses. Las presentaciones de la griseofulvina son en cápsulas de 125 y 250 mg, tabletas de 250 y 500 mg y suspensión de 125 mg/5 ml.

Reacciones adversas

Se han atribuido pocos efectos adversos a la griseofulvina. Los más frecuentes son cefaleas, náuseas, vómitos, diarreas, flatulencias y sed excesiva. Además produce efectos sobre el SNC y hepatotoxicidad.

Contraindicaciones

No se utiliza en pacientes hipersensibles al compuesto y en personas con insuficiencia hepática.

Nistatina

Es un macrólido polieno producido por *Streptomyces noursei*. Desde el punto de vista químico está relacionada con la anfotericina B. Es muy tóxica por lo que no se utiliza por vía sistémica.

Farmacodinamia

Se une a los esteroles de la membrana micótica, por lo regular al ergosterol. Ocurre una alteración en la permeabilidad de la membrana y en las características del transporte celular y esto provoca la pérdida de los cationes y de macromoléculas de la célula.

Farmacocinética

Es de **administración oral**, no se absorbe en vías gastrointestinales, piel o vagina. Su única razón para usarlo por vía oral es limpiar el intestino de *Candida albicans*. Su excreción es por las heces.

Indicación, dosis y presentación

La nistatina se utiliza sólo en la **candidiasis bucofaríngea, gastrointestinal, vaginal, cutánea y mucocutánea**. La dosis en adultos es de 250 000 a 500 000 UI, 3 a 4 veces al día, en niños se recomienda una dosis de 500 000 UI cada 6 u 8 horas.

Se presenta en suspensión de 500 000 UI, grageas de 500 000 UI, comprimidos vaginales de 1 000 000 UI y pomada de 100 000 UI/g. Otras presentaciones: pomada, ungüento.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias son muy raras, pero pueden causar náuseas, vómito, diarrea, irritación de la piel e infección sobreañadida, lo cual en general no presenta un problema mayor.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en pacientes hipersensibles al fármaco.

Terbinafina

Es un antimicótico de amplio espectro utilizado en el tratamiento de dermatofitosis y algunas infecciones por levaduras.

Farmacodinamia

Actúa inhibiendo la enzima escualeno 2-3 epoxidasa, lo cual produce aumento en la concentración de escualeno que inhibe la síntesis de ergosterol.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral, su absorción se modifica con la presencia de alimentos, se concentra en piel, cabello y uñas. Se une a las proteínas plasmáticas en 99%. Su vida media es de alrededor de 17 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La terbinafina se emplea para el tratamiento de las **dermatofitosis de la piel, pelo y uñas**. La dosis usual en adultos es de 250 mg una vez al día. El fármaco se presenta en tabletas de 250 mg. Otras presentaciones: crema, aerosol (*spray*) y solución.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales más frecuentes son **alteraciones gastrointestinales**, erupción cutánea, cefalea y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad al producto.

Azoles

Los antimicóticos azoles son sustancias sintéticas que tienen buena eficacia por vía oral, pero **su absorción se inhibe con los antiácidos**. Se clasifican en imidazoles o triazoles de acuerdo con el número de átomos de nitrógeno en el anillo azol de cinco miembros.

Imidazoles

Contienen dos átomos de nitrógeno, y los medicamentos incluidos dentro del grupo son ketoconazol, clotrimazol, oxiconazol, terconazol, feniconazol e isoconazol. Todos los imidazoles se administran por vía tópica a excepción del ketoconazol que también se administra por vía oral.

Ketoconazol

Es el prototipo de los imidazoles, se utiliza en el tratamiento de micosis superficiales y sistémicas.

Farmacodinamia

Al igual que todos los azoles, el ketoconazol **interfiere con la síntesis de la membrana celular ya que inhibe el citocromo P-450 de los hongos que convierte el lanosterol en ergosterol**, lo cual altera la permeabilidad de la membrana y ocasiona pérdida de elementos esenciales y provoca la muerte de los hongos. **También inhibe la síntesis de cortisona** y **testosterona**.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral y tópica. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal, un pH gástrico elevado altera su absorción. Su concentración plasmática se alcanza después de 1 a 4 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 84%. Su vida media es de 8 horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado por bilis, heces y orina.

Indicación, dosis y presentación

Está indicado para el tratamiento de **blastomicosis diseminada (fármaco de elección)**, histoplasmosis, tiñas, vulvovaginitis por *Candida*, candidiasis de boca y esófago y candidiasis mucocutánea crónica.

En caso de vulvovaginitis por *Candida*, la dosis que se da es de 400 mg una vez al día durante cinco días. En

candidiasis de boca y esófago la dosis recomendable es de 400 mg una vez al día por dos semanas.

Si se trata de micosis profunda la dosis es de 400 mg una vez al día durante 6 a 12 meses. El fármaco es presentado en tabletas de 200 mg, óvulos de 400 mg, crema y champú a 2%. Otras presentaciones: suspensión.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias más comunes después de la administración del medicamento son por lo regular **gastrointestinales**: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia; alteraciones menstruales, cefalea, mareos, somnolencia, fiebre y escalofrío. El ketoconazol **deprime la función androgénica**, ocasionando hipofunción testicular, impotencia sexual, ginecomastia, así como daño hepático.

Contraindicaciones

Está contraindicado en sujetos que se sabe son hipersensibles a él. También en caso de insuficiencia hepática, embarazo y lactancia.

Triazoles

Los triazoles son compuestos sintéticos, contienen tres átomos de nitrógeno. Tienen un espectro más amplio y son mejores en eficacia que los imidazoles. Este grupo incluye al itraconazol, fluconazol, voriconazol y posaconazol.

Itraconazol

Es un medicamento relacionado de manera estructural con el ketoconazol, comparten las mismas características, salvo que posee menos efectos adversos.

Farmacodinamia

Actúa **inhibiendo la biosíntesis del ergosterol**.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal. Se une a las proteínas plasmáticas en 90%. Su vida media es de 20 a 30 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado por orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Es el fármaco de elección en las micosis sistémicas y oportunistas, en caso de blastomicosis, histoplasmosis no meníngea, histoplasmosis en SIDA, aspergilosis, criptococosis, candidiasis bucofaríngea, esofágica y vaginal; onicomicosis, tiña resistente a griseofulvina. El itraconazol se utiliza a razón de 200 mg, 1 o 2 veces al día con los alimentos. Si bien es posible dar 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento puede ser hasta por seis meses, según el padecimiento y la respuesta al tratamiento. El fármaco se presenta en cápsulas de 100 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más comunes están relacionados con su administración son **alteraciones gastrointestinales**, fatiga, somnolencia, fiebre, prurito, erupción cutánea, depresión, **impotencia sexual** y **alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad, insuficiencia hepática, lactancia y niños.

Fluconazol

Es el antimicótico más novedoso y con amplio espectro, así como mejor tolerancia. Se diferencia de otros azoles por su hidrosolubilidad, su distribución en el líquido cefalorraquídeo y por su excelente biodisponibilidad por vía oral.

Farmacodinamia

Inhibe las enzimas dependientes del **citocromo P-450 del hongo que bloquea la síntesis del ergosterol**.

Farmacocinética

El fluconazol es administrado por vía oral e intravenosa. Se absorbe casi por completo en las vías gastrointestinales, penetra con facilidad en líquidos corporales incluyendo líquido cefalorraquídeo. Su vida media es de 25 a 30 horas. Casi no se metaboliza en hígado y es eliminado sin modificar en 80% por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza por lo común para el tratamiento de la **candidiasis orofaríngea**, **esofágica** y **vaginal**. El fluconazol es un **fármaco de elección en el tratamiento de la meningitis criptocócica**. Además, se emplea en el tratamiento de las infecciones urinarias por *Candida* y la **peritonitis** en los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal. La dosis usada es de 100 mg por vía intravenosa al día. En el tratamiento de la candidiasis vaginal se recomiendan 150 mg en una sola toma. El fármaco se

presenta en tabletas de 50, 100, 150 mg; parenteral 2 mg/ml en frasco de 100 y 200 ml.

Reacciones adversas

Se han atribuido pocos efectos adversos al fluconazol. Los pacientes que reciben el medicamento por más de siete días presentan náuseas, cefalea, erupciones cutáneas, vómito, dolor abdominal y diarrea.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes hipersensibles al compuesto.

Voriconazol

El voriconazol es el triazol más novedoso, se administra por vía oral e intravenosa. Su metabolización es en hígado. Es utilizado en especial en la aspergilosis invasora y la candidiasis sistémica causada por cepas resistentes a otros antimicóticos. La dosis recomendada es de 400 mg una vez al día. El voriconazol se relaciona con **disfunción visual** y **hepática**. Está contraindicado durante el embarazo.

Posaconazol

Es un fármaco antimicótico derivado del núcleo triazólico de reciente introducción en el mercado.

Farmacodinamia

Actúa inhibiendo la síntesis del ergosterol fúngico.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y se absorbe en las vías gastrointestinales. Se metaboliza en hígado.

Indicación, dosis y presentación

Está indicado en el **tratamiento de aspergilosis refractaria** a otros antimicóticos a una dosis de 200 mg cuatro veces al día. También se usa en el tratamiento de la **candidiasis bucofaríngea** a dosis de 100 mg dos veces al día el primer día y después una vez al día durante 13 días. El fármaco se presenta en suspensión 200 mg (5 ml).

Reacciones adversas

Los efectos colaterales relacionados con el uso del medicamento son **náusea**, **vómito**, **diarre**a, dolor abdominal y cefalea.

Caspofungina

Es el primer representante de un nuevo grupo de sustancias activas, las equinocandinas. Este fármaco ha demostrado efectividad sobre los especies de *Candida* y las de *Aspergillus*.

Farmacodinamia

Inhibe la síntesis del β (1,3)-D-glucano, una parte esencial de la pared celular de los hongos.

Farmacocinética

La caspofungina no se administra por vía oral, por lo que debe ser aplicada vía intravenosa. Se une en 90% a las proteínas plasmáticas, su vida media es de 9 a 10 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada a través de orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

El fármaco **se emplea en los enfermos con aspergilosis invasora que no responden o no toleran la anfotericina B o el voriconazol**. También son utilizados en el tratamiento de **candidiasis esofágica**. La dosis inicial recomendada es de 70 mg, para seguir después con 50 mg/día; se debe administrar por venoclisis lenta en alrededor de una hora. La concentración del medicamento en la solución reconstituida es de 7 mg/ml en el frasco con 70 mg y de 5 mg/ml en el frasco con 50 mg.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales registrados con más frecuencia después de la administración del medicamento son fiebre, flebitis o tromboflebitis en el lugar de la infusión, náuseas, vómitos o cefaleas y aumento de las enzimas hepáticas.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Antimicóticos locales

Medicamentos empleados contra las micosis superficiales, las más frecuentes son tiña, candidiasis, queratitis micótica. Los fármacos utilizados son los imidazoles clotrimazol, isoconazol, econazol, miconazol, tioconazol, oxiconazol, sulconazol y butoconazol.

Aplicación cutánea

Se usan en aquellos con tiñas del cuerpo, pies e ingle, también en la candidiasis cutánea. Se aplican dos veces al día durante 3 a 6 semanas. Se presentan en crema, solución y loción a 1%, champú, aerosol.

Aplicación vaginal

Los antimicóticos vaginales se utilizan en el tratamiento de las infecciones causadas por hongos en la vagina, principalmente la candidiasis vaginal.

Se usan una vez al día, de preferencia a la hora de acostarse durante 3 a 7 días. Su presentación es en crema y óvulos. Los más utilizados son el miconazol y el clotrimazol.

Autoevaluación

1. Un paciente masculino de 18 años de edad presenta fiebre cuatro días después de haber recibido un trasplante de médula ósea por una leucemia linfoide aguda. Se realiza hemocultivo, el cual demuestra presencia de *Candida albicans* en sangre. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería la opción más adecuado para tratar a este paciente?
   a) Anfotericina B.
   b) Ketoconazol.
   c) Griseofulvina.
   d) Itraconazol.

2. Un paciente masculino de 65 años de edad tiene diabetes mellitus desde hace 20 años, es llevado al servicio de urgencias por presentar fiebre, vómitos, cefalea intensa y generalizada, dolor muscular, rigidez de la nuca y alteración del estado de conciencia. Ante la sospecha de meningitis se interconsulta con el servicio de neurología, donde se le realiza una punción lumbar. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra la presencia de *Cryptococcus neoformans* en la tinción con tinta china. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más ideal para el tratamiento de la meningitis en dicho paciente?
   a) Flucitosina.
   b) Anfotericina B.
   c) Fluconazol.
   d) Ketoconazol.

3. Un varón de 36 años de edad afectado de SIDA, acude al servicio de urgencias por presentar áreas blancas en la boca, con descamación y costras en las comisuras de los labios. Es valorado por el servicio de medicina interna y se establece diagnóstico de candidiasis bucal. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el más adecuado para el tratamiento en este caso?
   a) Griseofulvina.
   b) Nistatina.
   c) Flucitosina.
   d) Voriconazol.

4. Una mujer de 56 años de edad padece diabetes mellitus desde hace 10 años y acude al servicio de ginecología por presentar enrojecimiento e inflamación de la mucosa vaginal, además de una secreción blanquecina espesa. Después de realizar una exploración física completa se establece diagnóstico de vulvovaginitis. ¿Cuál de los siguientes medicamentos sería el más útil en el tratamiento de este padecimiento?
   a) Ketoconazol.
   b) Voriconazol.
   c) Flucitosina.
   d) Nistatina.

5. Un hombre de 58 años de edad acude a su médico familiar pues sufre de impotencia sexual y ginecomastia, refiere que está tomando un medicamento desde hace seis meses para atender onicomicosis. ¿Cuál de los siguientes antimicóticos es quizá el responsable de este caso?
   a) Voriconazol.
   b) Ketoconazol.
   c) Flucitosina.
   d) Griseofulvina.

6. Un hombre de 35 años de edad, tiene asma desde los 10 años de edad, en la actualidad está afectado de SIDA. Acude al servicio de urgencias por presentar fiebre desde hace cinco días que no responde con el uso de antipiréticos. Se realiza hemocultivo, mismo que evidencia la presencia de *Candida albicans* en la sangre. ¿Cuál de los siguientes antimicóticos constituye una contraindicación en dicho paciente?
   a) Fluconazol.
   b) Itraconazol.
   c) Flucitosina.
   d) Anfotericina B.

7. Un hombre de 65 años de edad acude al servicio de urgencias por presentar disminución de la agudeza visual. Refiere que hace cuatro semanas estuvo hospitalizado en infectología por un cuadro de candidiasis sistémica. ¿Cuál de los siguientes antimicóticos está relacionado con disfunción visual?
   a) Ketoconazol.
   b) Itraconazol.
   c) Voriconazol.
   d) Fluconazol.

8. Una mujer de 43 años de edad se presenta al servicio de hematología por presentar debilidad y palidez de

tegumentos. Después de una exploración física completa el hematólogo decide realizar estudios complementarios, los cuales arrojan resultados positivos para anemia, leucopenia y trombocitopenia. Unos cuatro meses previos la paciente estuvo hospitalizada por un cuadro de meningitis criptocócica. ¿Cuál de los siguientes antimicóticos es quizá el responsable de este cuadro?

a) Fluconazol.
b) Flucitosina.
c) Voriconazol.
d) Nistatina.

9. ¿Cuál es el mecanismo de acción del medicamento mencionado en el numeral anterior?

a) Interrumpe la función microtubular de los dermatófitos.
b) Inhibe el citocromo P-450 de los hongos.
c) Actúa como antimetabolito y bloquea la síntesis del DNA y del RNA.
d) Se une de manera directa al ergosterol y produce alteración en la permeabilidad celular.

10. Un paciente masculino de 64 años de edad tiene insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal. Acude al servicio de urgencias por presentar dolor abdominal, fiebre y líquido de diálisis turbio. Ante la sospecha de peritonitis se le realiza citoquímica de líquido de diálisis peritoneal, lo cual confirma la presencia de *Candida albicans*. ¿Cuál de los siguientes antimicóticos constituye la opción más adecuada para tratar peritonitis causada por *Candida albicans*?

a) Anfotericina B.
b) Flucitosina.
c) Itraconazol.
d) Fluconazol.

Capítulo 27 Fármacos antivirales

Los avances en la quimioterapia de las enfermedades virales son pocos con respecto a los alcanzados en las infecciones bacterianas, debido a que los virus dependen de forma obligatoria, para vivir y multiplicarse, del metabolismo de la propia célula que infectan. Por tanto, los fármacos que bloquean la replicación vírica alteran también el funcionamiento de las células normales, y los límites entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas son muy estrechos.

Los virus son los agentes infecciosos más pequeños, las partículas virales tienen un tamaño alrededor de 10 a 300 nanómetros. Cada partícula viral, cuando está completa y dotada de la capacidad para invadir la célula huésped, se llama **virión**.

Fuera de las células, el virión es una partícula o un pequeño grupo de moléculas, pues carece de metabolismo, no crece ni se multiplica. No obstante, al penetrar en la célula huésped, los virus se multiplican y se comportan como seres vivos.

Los virus son parásitos intracelulares obligados, es decir, sólo se replican en células con metabolismo activo y fuera de ellas se reducen a macromoléculas inertes. Son compuestos por DNA o RNA, pero nunca los dos, y una capa protectora de proteína combinada con componentes lipídicos o glúcidos. La cubierta externa de proteína se llama cápside y las subunidades que la componen, capsómeros (figura 27-1).

Dado que carecen de las enzimas y precursores metabólicos necesarios para su propia replicación, los virus tienen que obtenerlos de la célula huésped que infectan. La replicación viral es un proceso que incluye varias síntesis separadas y el ensamblaje posterior de todos los componentes, para dar origen a nuevas partículas infecciosas.

La replicación se inicia cuando el virus entra en la célula, las enzimas celulares eliminan la cubierta y el DNA o RNA viral se pone en contacto con los ribosomas, dirigiendo la síntesis de proteínas. El ácido nucleico del virus se autoduplica y una vez que se sintetizan las subunidades proteicas que constituyen la cápside, los componentes se ensamblan dando lugar a nuevos virus.

Determinados virus se liberan destruyendo la célula infectada, otros salen de la célula sin destruirla. En algunos casos las infecciones son silenciosas, los virus se replican en el interior de la célula sin causar daño aparente. En muchas infecciones virales, la replicación máxima de los virus se produce durante o antes de las manifestaciones clínicas.

Los fármacos antivirales actúan en varias etapas de la replicación vírica, pero la mayor parte inhiben la síntesis de ácidos nucleicos o la síntesis tardía de las proteínas. La replicación de los virus de RNA y DNA es un proceso intracelular difícil de inhibir sin alterar el metabolismo de las células huésped.

El análisis de la bioquímica de la síntesis viral ha llevado al desarrollo de antivirales efectivos para el tratamiento de las infecciones causadas por algunos herpes virus, ciertos virus respiratorios y el virus de la inmuno-

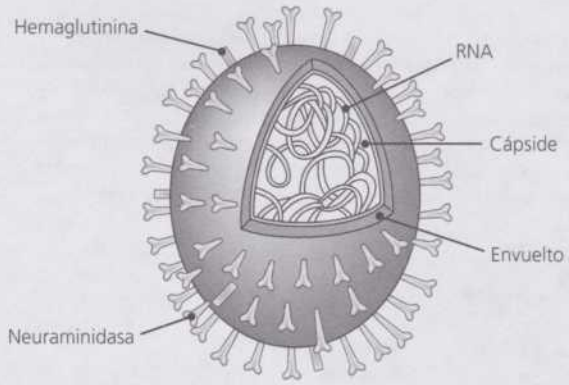

Figura 27-1. Estructura de un virus.

deficiencia humana (HIV). A continuación considere en forma detallada cada uno de los antivirales más utilizados en la clínica.

Aciclovir

Es un derivado de la guanosina, es el **fármaco de elección** para el tratamiento de las infecciones por herpes.

Farmacodinamia

Es un medicamento que actúa **inhibiendo la polimerasa del DNA viral**. Requiere de varios pasos de fosforilación para su activación. Se monofosforila por la cinasa de timidina del virus y después se fosforila de nuevo con las cinasas del huésped para formar un nucleótido. Es un sustrato y un inhibidor de la polimerasa del DNA viral.

Farmacocinética

Es administrado por vías oral, intravenosa y tópica. Si se prescribe por vía oral es absorbido a través de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 8 horas. Su **vida media es muy corta** (3 a 4 horas) por lo que **requiere de múltiples dosis diarias**. No es metabolizado y se elimina por la orina.

Indicación, dosis y presentación

El aciclovir se indica principalmente en sujetos con **herpes simple** de los tipos I y II; **herpes virus genital**, **herpes virus orolabial**, **encefalitis por herpes virus** y **herpes zóster**. También es activo frente al virus de **Epstein-Barr** y el **citomegalovirus**. En pacientes con herpes genital inicial grave se utiliza por vía intravenosa a una dosis de 5 mg/kg cada 8 horas durante cinco días.

En caso de herpes simple y herpes zóster diseminado, se administra por vía intravenosa una dosis de 5 mg/kg cada 8 horas durante siete días.

Cuando el aciclovir se administra por vía oral, en los episodios iniciales es aplicada una dosis de 200 mg cinco veces al día durante 10 días, y para las recurrencias se da 200 mg cinco veces al día durante cinco días.

La pomada de aciclovir se prescribe para el **herpes genital inicial** y **herpes mucocutáneo**. Se aplica seis veces al día durante siete días. El aciclovir se presenta en cápsulas de 200, tabletas de 400 y 800 mg, ampolletas de 250 mg y pomada. Otras presentaciones: crema, infusión, solución en aerosol, suspensión y ungüento oftálmico.

Reacciones adversas

Los síntomas clínicos referidos por los enfermos incluyen, **náuseas**, **vómitos**, **cefalea**. El uso intravenoso puede ocasionar inflamación o flebitis en el sitio de la inyección, alteración en la función renal en 5% de los pacientes debido a **nefropatía cristalina**. Además puede ocasionar hematuria, erupción cutánea, delirio, temblor y convulsiones.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes que son hipersensibles al fármaco, en enfermedad hepática activa y durante la lactancia.

Ganciclovir

Fármaco que fue sintetizado como un análogo nucleósido acíclico de la guanina en el curso de la búsqueda de un fármaco con actividad contra el citomegalovirus.

Farmacodinamia

Inhibe la síntesis de la polimerasa del DNA viral e impide la replicación del citomegalovirus.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral e intravenosa. Se une poco a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 3 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina.

Indicación, dosis y presentación

Es el **fármaco de elección en la profilaxis y tratamiento de infecciones por citomegalovirus**. Por lo general se administra por vía intravenosa a una dosis de 5 mg/kg cada 12 horas durante 14 a 21 días. El ganciclovir se

presenta en cápsulas de 250 mg y ampolletas de 500 mg. Otras presentaciones: gel oftálmico.

Reacciones adversas

La reacción secundaria más frecuente del medicamento es la **mielosupresión, en especial la neutropenia**. Otros efectos menos recurrentes son síntomas gastrointestinales, eritema, fiebre, malestar y alteración en la función hepática y renal.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad, enfermedad hepática activa, durante el embarazo y la lactancia.

Foscarnet

El foscarnet es un análogo pirofosfato inorgánico. Es activo frente al herpesvirus y al HIV.

Farmacodinamia

Actúa inhibiendo la **DNA polimerasa viral**.

Farmacocinética

Se administra sólo por vía intravenosa, su vida media es de 4 a 8 horas. Más de 80% del medicamento se elimina sin cambio a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se usa en tratamiento de **retinitis por citomegalovirus resistentes al ganciclovir y cepas de herpes virus resistentes al aciclovir**. La dosis usual es de 60 mg/kg/cada 8 horas en infusión de una hora o 90 mg/kg/cada 12 horas en 2 horas durante 14 a 21 días, seguidos de dosis de mantenimiento: 90 o 120 mg/kg/cada 24 horas en infusión de 2 horas. Se presenta en ámpula de 24 mg/ml.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales más frecuentes relacionados con el medicamento y que limitan su uso son **neurotoxicidad** y **síntomas de hipocalcemia** como parestesias, arritmias y convulsiones.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad.

Ribavirina

La ribavirina es un análogo de guanosina que se fosforila en el interior de la célula por las enzimas del huésped. **Inhibe la replicación de muchos virus DNA y RNA incluyendo el virus sincitial respiratorio, influenza A y B, parainfluenza, parotiditis, sarampión, herpes simple** y **virus de la hepatitis C**.

Farmacodinamia

Interfiere con la síntesis del trifosfato de guanosina que impide la pérdida de la cubierta del RNA mensajero viral, **inhibe a la enzima polimerasa de RNA dependiente del RNA viral en ciertos virus**.

Farmacocinética

Es aplicada por vía oral o por aerosol. Después de su administración oral se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal, **su absorción se ve incrementada con alimentos abundantes en grasas y disminuye con la dosificación de antiácidos**. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 2 horas. Su vida media es de 24 horas. Se distribuye en todos los tejidos del organismo. Es metabolizada en hígado y eliminada en orina.

Indicación, dosis y presentación

La ribavirina se administra en forma de aerosol en niños con **bronquiolitis severa** y **neumonía producida por virus sincitial respiratorio**. Por vía oral la ribavirina se usa en asociación con el interferón 2b para el tratamiento de la **hepatitis crónica**. La dosis usual para adultos es de 400 mg tres veces al día y para niños la dosis usual es de 15 a 25 mg/kg por día dividido en tres tomas. El fármaco se presenta en cápsulas de 200 y 400 mg, y frasco de 100 ml. Otras presentaciones: solución, gotas, crema, solución inyectable y solución oral.

Reacciones adversas

La aplicación del medicamento por aerosol ocasiona **irritación conjuntival y bronquial**. Su dosificación por vía oral causa **náuseas**, **vómitos** y **anemia hemolítica**.

Contraindicaciones

Su administración está contraindicada en sujetos con hipersensibilidad, insuficiencia renal severa y durante el embarazo.

Vidarabina

La vidarabina es un análogo de adenosina, antimetabolito efectivo contra el virus **herpes simple**, **virus varicela zóster** y el **citomegalovirus**.

Farmacodinamia

Actúa **inhibiendo la polimerasa del DNA viral**.

Farmacocinética

Es administrada por vía tópica e intravenosa. Se distribuye en todos los líquidos del organismo. No es metabolizada y se elimina por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Por vía intravenosa se emplea a dosis de 10 a 15 mg/kg/día en el tratamiento de **encefalitis por herpes simple**, del **herpes neonatal**, en pacientes **inmunocomprometidos con infecciones por varicela zóster**.

Se utiliza por vía tópica en ungüento a 3% en el tratamiento de la **queratoconjuntivitis aguda**, **queratitis superficial** y la **queratitis epitelial** ocasionada por el virus herpes simple tipos 1 y 2.

El fármaco se presenta en ungüento oftálmico a 3% y en ampolletas de 200 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos de la vidarabina incluyen **náuseas**, **vómitos** y **diarrea**. Su reacción más severa es la encefalopatía relacionada con cefaleas, mareos, confusión, alucinaciones, ataxia y temblores, que puede progresar al estado de coma.

Contraindicaciones

Está contraindicada en los pacientes que se sabe que son hipersensibles y en aquellos que sufren insuficiencia renal.

Amantadina

Es una amina cíclica que **inhibe la pérdida de la cubierta del RNA del virus de la influenza A** dentro de las células del huésped, evitando así la replicación viral.

Indicación, dosis y presentación

La amantadina es muy útil en la **profilaxis de la infección por virus de la influenza A** en pacientes con alto riesgo, sobre todo en los ancianos e inmunocomprometidos. La dosis usual es de 100 mg dos veces al día, el medicamento se presenta en cápsulas de 100 mg y jarabe de 50 mg/5 ml. Otras presentaciones: tabletas y solución inyectable.

Reacciones adversas

Se han atribuido de forma notable pocos efectos adversos a la amantadina. Los más frecuentes son malestar **gastrointestinal**, **insuficiencia cardiaca** y **trastornos del sistema nervioso central (SNC)**, como mareos, dificultad al hablar y para concentrarse.

Contraindicaciones

El fármaco está contraindicado en sujetos con insuficiencia cardiaca.

Oseltamivir

Farmacodinamia

Es un profármaco y un **inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus de la influenza A y B**. Enzimas que se encuentran en la superficie del virión, y que son indispensables para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.

Farmacocinética

Se aplica por vía oral, se absorbe en el tracto gastrointestinal y se distribuye en todo el organismo. Se une muy poco con las proteínas plasmáticas (3%), tiene una vida media de 6 a 10 horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Sólo es efectivo para la **prevención** y **tratamiento de la gripe causada por el virus influenza**. Este medicamento es muy eficaz en las primeras 48 horas del inicio de los signos y síntomas. La dosis que se recomienda es de 75 mg cada 12 horas por cinco días. El fármaco se presenta en cápsula de 75 mg y polvo para preparar suspensión.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias más frecuentes informadas por el uso de oseltamivir son **náuseas**, **vómitos**, **dolor abdominal** y **cefalea**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad.

Imiquimod

Es un agente tópico para el **tratamiento de las verrugas genitales y perianales ocasionadas por el virus del papiloma humano (HPV)**. El imiquimod es un modificador de la respuesta inmunitaria. Su mecanismo de acción no se conoce bien.

No erradica los virus ni afecta la historia natural de la infección por HPV, sólo causa destrucción de las verrugas. La infección subclínica persiste, de modo que es frecuente la recurrencia de dichas verrugas. El fármaco debe aplicarse de forma tópica y se absorbe muy poco.

Se presenta en crema a 5%, la dosificación incluye aplicarlo tres veces por semana sobre las áreas afectadas, antes de acostarse. La crema tiene que dejarse en contacto con la piel entre 6 a 10 horas y después el paciente debe lavarse con agua y jabón. El tratamiento ha de continuarse hasta la eliminación de las verrugas o un máximo de 16 semanas.

Los efectos colaterales relacionados con el uso del medicamento son reacciones cutáneas locales, como **eritema**, **erosión**, **descamación** y **edema**.

Antirretrovirales

Los antirretrovirales son un grupo creciente de fármacos que inhiben la replicación del HIV por distintos mecanismos. Utilizados en distintas combinaciones, han aumentado la supervivencia de los enfermos de forma espectacular. Hoy día, los antirretrovirales disponibles se dividen en tres grupos: **nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa**, **inhibidores de la transcriptasa no nucleósidos** e **inhibidores de proteasa**.

Para iniciar el tratamiento en pacientes con HIV se aconseja la combinación de por lo menos dos fármacos antirretrovirales. Los esquemas utilizados en la actualidad son:

- Tres análogos de nucleósidos.
- Dos análogos de nucleósidos y uno no nucleósido.
- Dos análogos de nucleósidos + uno inhibidor de proteasas.
- Uno análogo de nucleósido + uno no nucleósido + uno inhibidor de proteasas.
- Dos análogos de nucleósidos + dos inhibidores de proteasas.

El esquema más potente utilizado está conformado por dos inhibidores de nucleósido de transcriptasa reversa junto con un inhibidor de proteasa, **zidovudina**, **lamivudina** e **indinavir**.

Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa

Son fosforilados por cinasas virales del huésped, lo que da lugar a la **formación de nucleósidos que inhiben la transcriptasa reversa del HIV y ocasionan la terminación de la cadena viral de DNA**. Los medicamentos incluidos dentro del grupo son zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina y abacavir.

Zidovudina (AZT)

La zidovudina —también conocida como azidotimidina, AZT— es el representante del grupo de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa. Fue el primer fármaco que, inhibiendo la ración del HIV y aumentando el número de linfocitos T4 (las células de defensa a las que ataca el HIV), consiguió prolongar la vida de los pacientes infectados y retardar el inicio de infecciones oportunistas en ellos.

Farmacodinamia

Actúa inhibiendo la acción de la enzima transcriptasa reversa, esencial para la síntesis de DNA.

Farmacocinética

Es aplicada por vía oral, se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal. Su distribución es en todos los tejidos y líquidos del organismo, incluyendo al líquido cefalorraquídeo. Se une a las proteínas plasmáticas en 38% y su vida media es de una hora. Es metabolizada en hígado y eliminada sobre todo a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La AZT se emplea en el **tratamiento de personas con infección por HIV**, asintomáticos o con síntomas tempranos relacionados con el avance temprano de la enfermedad; asimismo, está indicada en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada por HIV. **Reduce la velocidad de progresión del HIV cuando se administra en las mujeres embarazadas al inicio del segundo trimestre**. Se usa además en la **profilaxis tras la exposición**. La dosis recomendada en adultos es de 200 mg tres veces al día o 300 mg dos veces al día. El fármaco se presenta en cápsulas de 100 mg y tabletas de 300 mg. Otras presentaciones: solución inyectable y solución oral.

Reacciones adversas

La reacción más común del medicamento es la **mielosupresión** manifestada por anemia o neutropenia, otros efectos incluyen cefalea, fiebre, mareos, parestesias, náuseas, vómito, insomnio, malestar general, anorexia y dolor muscular.

Contraindicaciones

Está contraindicada en los pacientes con depresión de médula ósea.

Lamivudina (3TC)

La lamivudina fue el quinto inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la infección por HIV.

Farmacodinamia

Actúa inhibiendo la acción de la enzima transcriptasa reversa, esencial para la síntesis de DNA.

Farmacocinética

Es dada por vía oral, se absorbe en el tubo digestivo. Tiene una vida media de 2.5 horas, es eliminada en más de 70% a través de la orina

Indicación, dosis y presentación

La lamivudina está indicada en combinación con otros antirretrovirales para el **tratamiento de pacientes infectados por HIV**. También se usa contra la infección crónica por el **virus de la hepatitis B**. No se recomienda su empleo como monoterapia en el tratamiento de HIV. La dosis usual es de 150 mg o 15 ml de solución oral dos veces al día. El fármaco se presenta en comprimido de 150 mg o solución oral de 10 mg/ml.

Reacciones adversas

Las principales reacciones secundarias atribuibles a este medicamento son **neurotoxicidad** (neuropatía periférica), pancreatitis y hepatitis. Otros efectos mencionados son cefalea, náuseas, diarrea, erupción cutánea y dolor muscular.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

No compiten con los nucleósidos trifosfatos ni tampoco requieren activación metabólica. **Actúan inhibiendo las polimerasas del RNA en forma directa**. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa incluyen a la **nevirapina**, **delavirdina** y **efavirenz**.

Inhibidores de proteasa

Los inhibidores de proteasa actúan **inhibiendo la proteasa de aspartato** que es una enzima que rompe las proteínas precursoras necesarias para la reproducción de viriones maduros del HIV. Este grupo incluye al **indinavir**, **ritonavir**, **saquinavir**, **nelfinavir** y **amprenavir**.

Indinavir

De los cinco medicamentos comercializados dentro del grupo de los inhibidores de la proteasa, el indinavir parece ser el mejor en términos de relación eficacia/riesgo. Es igual de potente, pero tiene una incidencia superior de efectos adversos, y el saquinavir es menos eficaz *in vivo* debido a la baja biodisponibilidad. La eficacia clínica de nelfinavir parece ser similar al indinavir y superior al saquinavir.

El indinavir es el fármaco del grupo que mejor balance presenta (eficacia/toxicidad) y, por tanto, es elegible como primer tratamiento, siempre que se le administre en combinación con 1 o 2 inhibidores de los nucleósidos de la transcriptasa reversa.

Farmacodinamia

Se trata de un **inhibidor selectivo de la proteasa de HIV-1 y HIV-2**.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral y es absorbido en el tubo digestivo. Las máximas concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 4 horas, y su vida media es muy corta, de 1.8 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado por orina.

Indicación, dosis y presentación

Está indicado en el **tratamiento de la enfermedad por HIV** en combinación con otros antirretrovirales. La dosis recomendada es de 800 mg cada 8 horas. El fármaco se presenta en cápsulas de 200 y 400 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes son **astenia**, **fatiga**, **dolor abdominal**, **diarrea**, sequedad de la piel, prurito y erupción cutánea.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad y durante la lactancia.

Autoevaluación

1. Un paciente masculino de 43 años de edad acude al servicio de urgencias aquejado de fiebre, malestar general, artralgias y por la presencia de un grupo de vesículas sobre una base eritematosa, dolorosa, inflamada y sensible sobre los labios. Dicho paciente fue valorado por el servicio de dermatología. El diagnóstico establece herpes labial. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el más adecuado para el tratamiento de esta persona?
   a) Ganciclovir.
   b) Ribavirina.
   c) Aciclovir.
   d) Indinavir.

2. Uno de los efectos adversos relacionados por el uso del medicamento mencionado en el numeral anterior en 5% de los pacientes es:
   a) Fibrosis pulmonar.
   b) Daño hepático.
   c) Aumento en la presión intraocular.
   d) Alteración en la función renal.

3. El fármaco citado en los numerales anteriores debe administrarse en múltiples dosis al día, lo cual ocurre debido a:
   a) Su rápida eliminación del organismo.
   b) Su poca absorción a través de la mucosa gastrointestinal.
   c) Su rápida biotransformación hepática.
   d) Su vida media muy corta.

4. Un hombre de 34 años de edad acude al servicio de urgencias porque desde hace dos semanas sufre de astenia, adinamia, fiebre, esplenomegalia. El paciente es valorado por el servicio de infectología y después de realizar estudios complementarios queda establecido el diagnóstico de citomegalovirus. ¿Cuál de los siguientes antivirales constituye el manejo más adecuado?
   a) Ribavirina.
   b) Zidovudina.
   c) Ganciclovir.
   d) Amantadina.

5. Uno de los efectos colaterales más frecuente del medicamento referido en el numeral anterior es:
   a) Nefrotoxicidad.
   b) Mielosupresión.
   c) Sedación.
   d) Broncospasmo.

6. Un paciente masculino de 83 años de edad planea ir a Argentina para pasar las vacaciones de invierno, la zona que desea visitar presenta una elevada incidencia de infección por virus de la influenza A, de modo que decide acudir a su médico familiar para que le recete la profilaxis adecuada. ¿Cuál de los siguientes antivirales sería el más adecuado?
   a) Indinavir.
   b) Aciclovir.
   c) Ganciclovir.
   d) Amantadina.

7. Un niño en edad escolar llega al servicio de urgencias de pediatría porque desde hace dos días sufre fiebre, acompañada de rinitis y tos. A la exploración física se observa disnea, tiraje intercostal, aumento de la frecuencia respiratoria, así como sibilancias. El niño es valorado por el servicio de neumología pediátrica y después de realizar los estudios complementarios se establece diagnóstico de neumonía por el virus sincitial respiratorio. ¿Cuál de los siguientes antivirales administrado en forma de aerosol sería útil para el tratamiento de este menor?
   a) Vidarabina.
   b) Amantadina.
   c) Ribavirina.
   d) Ganciclovir.

8. Un hombre de 42 años de edad acude a consulta porque lo aqueja fatiga, malestar, anorexia y dolor abdominal en la región del hipocondrio derecho. A la exploración física se observa hepatomegalia e ictericia. Ante la sospecha de hepatitis, el médico tratante ordena realizar estudios con marcadores de hepatitis, lo que confirma el diagnóstico de hepatitis B. ¿Cuál de los siguientes fármacos puede prescribirse?
   a) Lamivudina.
   b) Indinavir.
   c) Zidovudina.
   d) Ribavirina.

9. Una mujer de 30 años de edad seropositiva para HIV acude al servicio de ginecología con un retraso menstrual de seis semanas. Después de realizar la determinación de hCG se confirma que está embarazada. ¿Cuál de los siguientes antivirales debe utilizarse para disminuir el riesgo de contagiar el HIV al feto?
   a) Indinavir.
   b) Lamivudina.
   c) Ganciclovir.
   d) Zidovudina.

10. Una mujer de 54 años de edad afectada por hepatitis C acude al servicio de urgencias por presentar fiebre, astenia, adinamia. A la exploración física se observa hepatomegalia e ictericia. ¿Cuál de los siguientes antivirales debe incluir su manejo?

a) Vidarabina.
b) Ribavirina.
c) Amantadina.
d) Lamivudina.

Capítulo 28 Fármacos antibacterianos

Los fármacos antibacterianos suelen usarse para prevenir o tratar infecciones definidas o emplearse para infecciones presuntas producidas por las bacterias. El conocimiento de la alteración de la fisiología normal de las bacterias, cuando se les pone en contacto con los antibacterianos es fundamental, ya que de ello depende hacer un buen uso de estas sustancias, así como la obtención de los efectos terapéuticos deseados.

Las bacterias pertenecen al grupo de las células procarióticas, no poseen membrana nuclear, mitocondrias, sistema reticuloendoplásmico ni aparato de Golgi. Su simplicidad estructural permite su adaptación a las más variadas condiciones de vida (figura 28-1).

El estudio de la estructura de las bacterias revela que ellas presentan una membrana plasmática que rodea su citoplasma y en torno de la cual se encuentra una gruesa y rígida capa, la pared bacteriana. Por fuera de la pared puede presentarse una tercera capa viscosa llamada cápsula. Además, en el interior del citoplasma encontramos membranas correspondientes al núcleo o nucleoide. Con frecuencia de la superficie bacteriana salen prolongaciones filamentosas, son los flagelos y las fimbrias.

La **cápsula** es una capa de consistencia mucosa, contiene antígenos que confieren a las bacterias propiedades inmunológicas, así como la capacidad de resistir a la fagocitosis y al ataque de otros elementos de defensa del organismo.

La **pared bacteriana** se halla constituida de manera esencial por un elemento llamado peptidoglucano. Según la pared se pueden distinguir dos grupos de bacterias: grampositivas y gramnegativas, dependiendo de la capacidad para retener un colorante básico (violeta cristal) después de su fijación con yodo y decoloración con alcohol (reacción de Gram). Las bacterias grampositivas conservan el colorante, a causa de una capa gruesa de peptidoglucano que contienen en sus paredes celulares, en tanto que las bacterias gramnegativas se decoloran con el alcohol, debido a que poseen una capa delgada de peptidoglucano y una capa gruesa externa adicional que contienen lípidos.

La pared bacteriana protege a la célula contra los cambios osmóticos, contiene elementos patógenos propios de cada especie y además confiere la forma característica de cada bacteria.

Según la forma es factible distinguir cuatro grupos de bacterias: **esférica** (como los cocos), **alargada** (en los bacilos), **espirilada** (en los espirilos) y **bacterias sin pared de forma irregular** (las micoplasmas).

La **membrana citoplásmica** se ubica debajo de la pared celular y es de gran importancia, está constituida por fosfolípidos y proteínas. Su principal función es la permeabilidad selectiva, el transporte de solutos y permite la salida de sustancias de desecho. En ella se encuentran las enzimas respiratorias para las bacterias aerobias.

El **citoplasma** de la bacteria básicamente está formado por ribosomas, libres o agrupados en polisomas y es justo en estos últimos donde se realizan los procesos de síntesis de las proteínas. Para realizar esta síntesis se

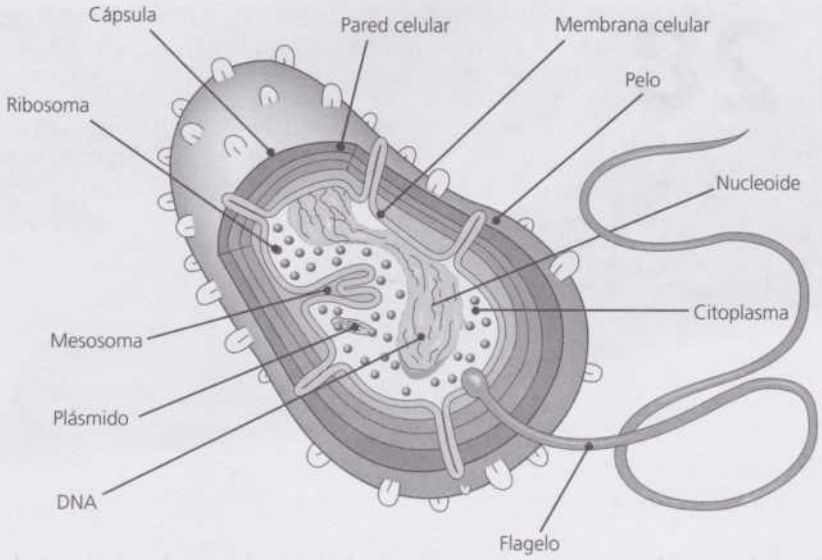

Figura 28-1. Estructura bacteriana.

requiere un complejo de RNA mensajero (portador de la información) con los ribosomas.

Las **inclusiones**, formaciones que se encuentran en determinadas bacterias, presentan morfología variable. Su función parece ser antes que todo, la de servir como depósito de alimentos.

El **nucleoide** está constituido por DNA no relacionado a proteína, cada bacteria contiene uno o más nucleoides que tienen la apariencia de una masa redondeada. El nucleoide contiene la información genética.

Los antibióticos empleados como agentes profilácticos se usan para eliminar o reducir el grado de contaminación bacteriana hasta el punto en que las defensas del huésped puedan impedir el establecimiento de una infección.

El término **antibiótico** fue propuesto por Wasman, descubridor de la estreptomicina, para definir a las sustancias químicas producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y causan su destrucción.

Clasificación de los antibióticos

Aunque los antibióticos están constituidos por clases muy diversas de compuestos, a menudo se clasifican en diferentes grupos: 1) por el efecto de su acción, 2) por su espectro de actividad, 3) por su estructura química y 4) según su mecanismo de acción.

Clasificación según el efecto de su acción

Los antibióticos se clasifican según el efecto de su acción sobre las bacterias en **bacteriostáticos** y **bactericidas**, la cual depende de si la acción consiste en inhibir el crecimiento o lisar las bacterias, respectivamente.

Esta clasificación es relativa, ya que en muchos antibióticos el efecto bactericida depende de la concentración, es decir, niveles bajos del antibacteriano pueden comportarse como bacteriostáticos, mientras que las cantidades elevadas conllevan a la muerte del microorganismo.

Clasificación por su espectro de actividad

La acción de un antibiótico se mide en términos de espectro bacteriano en **amplio**, **medio** y **corto**.

Algunos antibióticos como tetraciclinas y cloranfenicol actúan en múltiples sectores y por eso se les adjudica el nombre de amplio espectro. Otros antibióticos, como la penicilina, que actúa en un sector restringido: cocos gramnegativos y grampositivos, espiroquetas y bacterias grampositivas. Por esta razón se le denomina de

medio espectro. Hay otros antibióticos con acción limitada, por ejemplo, la dicloxacilina actúa contra *Staphylococcus epidermidis* sensibles, por lo que se les considera de corto espectro.

Clasificación según su estructura química

Se fundamenta en la similitud química de algunos antibióticos, según los núcleos base de sus estructuras, los cuales les confieren cierta semejanza en sus propiedades físico-químicas y farmacológicas, en dependencia también de las adiciones de grupos químicos que posean en dichos núcleos base.

Clasificación según su mecanismo de acción

Desde este punto de vista se clasifica a los antibióticos en cinco grandes grupos.

1. Fármacos que **inhiben la síntesis de la pared bacteriana** y afectan la formación del polímero peptidoglucano que conforma la estructura de la pared bacteriana, entre los cuales se encuentran las penicilinas y las cefalosporinas.
2. Medicamentos que **inhiben la síntesis de proteínas** a nivel ribosomal, entre los cuales se encuentran los que actúan sobre la subunidad 30S (aminoglucósidos y tetraciclinas) y los que trabajan sobre la subunidad 50S (macrólidos y cloranfenicol).
3. Agentes que **afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos** (quinolonas y rifamicinas).
4. **Antimetabolitos** que antagonizan los pasos metabólicos en la síntesis de ácido fólico (sulfonamidas y trimetoprim).
5. Sustancias que actúan en forma directa sobre la **membrana celular del microorganismo** (nistatina y anfotericina B, que se unen a los esteroles de la pared celular).

Tetraciclinas

Son **antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro** muy relacionados entre sí, y similares en cuanto a espectro antibacteriano y toxicidad. Se les utiliza para tratar infecciones ocasionadas por *Rickettsias, Mycoplasma neumoniae, Chlamydia* y *Vibrio*. Los medicamentos incluidos en el grupo son tetraciclina, minociclina, doxiciclina, metaciclina, clortetraciclina y oxitetraciclina.

Tetraciclina

Farmacodinamia

Es el prototipo del grupo. Además de ser bacteriostática, actúa **inhibiendo la síntesis de proteínas al fijarse en la subunidad 30S del ribosoma**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Su absorción es a nivel gástrico y del intestino delgado. Se une a las proteínas plasmáticas en 50 a 70% y su vida media es de 7 horas. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 3 a 4 horas. **El contenido gástrico, en especial la leche y los antiácidos, disminuye su absorción**. Se distribuye a través de la leche materna y atraviesa la barrera placentaria. Su concentración es en hígado y bilis. Es eliminada por orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por *Rickettsias*, como la fiebre manchada; infecciones por clamidias, como el linfogranuloma venéreo, la neumonía y el tracoma; infecciones por micoplasmas como la neumonía. La tetraciclina incluso puede usarse para tratar algunas infecciones para las cuales ya no es el fármaco de elección. Entre éstas se incluye cólera, brucelosis, infecciones urinarias por algunas cepas gramnegativas, fiebre recurrente, tétanos y peste. Además, ha sido prescrita en el tratamiento del **acné vulgar inflamatoria**, gonorrea y sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina.

La dosis que se administra es de 250 a 500 mg cada 6 horas en los adultos y de 25 a 50 mg/kg/día fraccionados en cuatro tomas para los niños mayores de ocho años de edad. La tetraciclina se presenta en forma de tabletas o cápsulas de 250 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones más comunes que se presentan después de la administración de la tetraciclina son **sobreinfección, reacciones cutáneas, disminución en el crecimiento óseo y alteración en el color de los dientes**. También se han observado síntomas gastrointestinales relacionados con la dosis, los que incluyen náuseas, vómitos y malestar epigástrico.

Contraindicación

La tetraciclina está contraindicada en **niños menores de ocho años de edad**, pues en ellos se están formando los

huesos o el esmalte de los dientes, tampoco debe administrarse durante la **lactancia y en mujeres embarazadas**.

Doxiciclina

Farmacodinamia

Tiene actividad contra una amplia gama de gérmenes tanto grampositivos como gramnegativos. **Es bacteriostática, inhibe la síntesis de proteínas en microorganismos susceptibles al fijarse en la subunidad 30S del ribosoma**.

Farmacocinética

Su administración es por vía oral, se absorbe por completo en el tubo digestivo. Debe ser administrada con el **estómago vacío**, ya que los alimentos disminuyen su absorción. Se fija a las proteínas plasmáticas en grado variable, su vida media es de 16 a 18 horas. Se concentra en hígado y bilis. Es eliminada sobre todo por la bilis a las heces, de modo que es la más segura de las tetraciclinas para administrarse en pacientes con insuficiencia renal.

Indicación, dosis y presentación

La doxiciclina se usa sobre todo en la **profilaxis selectiva de cólera**, para la prevención del tifo, de la diarrea del turista en adultos, en el tratamiento para acné y, además, para el tratamiento de cervicitis y uretritis no gonocócicas o posgonocócicas, y en infecciones por clamidias y trichomonas. La dosis que se maneja en adultos es de 200 mg en dos dosis fraccionadas el primer día y después 100 mg al día en una sola dosis. En los niños mayores de ocho años se recomienda una dosis de 4 mg/kg/día divididos en dos dosis el primer día y después 2 mg/kg/día divididos en dos dosis durante todo el ciclo del tratamiento. La doxiciclina se presenta en cápsulas de 50 y 100 mg. Otras presentaciones: tabletas.

Reacciones adversas

Entre las reacciones secundarias que produce este medicamento se encuentran **alteraciones gastrointestinales**: anorexia, náuseas, vómito, disfagia, procesos inflamatorios de la región anogenital, y **deposición en huesos y dientes**.

Contraindicaciones

Está contraindicada en personas que han mostrado en el pasado hipersensibilidad a cualquiera de las tetraciclinas, así como en **mujeres embarazadas y niños menores de ocho años**.

Cloranfenicol

El cloranfenicol pertenece a la **familia de los fenicoles**, la cual apareció hace más de 60 años.

Se le conoce como un antibiótico de amplio espectro de aparición natural debido a sus efectos sobre las bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias. No obstante, ha sido sustituido por otros agentes menos tóxicos y más efectivos.

Farmacodinamia

Es un **fármaco bacteriostático. Inhibe la síntesis de las proteínas microbianas y actúa a nivel de la subunidad 50S de los ribosomas**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, tópica y parenteral. Es distribuido muy bien en la mayor parte de los tejidos del organismo, inclusive el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se une a las proteínas plasmáticas en 50%. Su vida media es de 1 a 4 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado a través de la bilis, orina y leche materna.

Indicación, dosis y presentación

Debido a su toxicidad, el cloranfenicol se emplea como fármaco de reserva en aquellos con infecciones graves, como **meningitis bacteriana, fiebre tifoidea**, enfermedades por rickettsia e infecciones por bacteroides. Por vía tópica el cloranfenicol es seguro y eficaz en el **tratamiento de la conjuntivitis bacteriana**. La dosis recomendada por vía oral es de 50 a 100 mg/kg/día dividida en cuatro tomas. En pacientes con infecciones graves es necesario aplicarla vía intravenosa, la dosis usual en este caso es de 100 mg/kg/día repartida cada 6 horas. El cloranfenicol se presenta en cápsulas de 250 y 500 mg, ampolletas de 1 g y solución oftálmica. Otras presentaciones: ungüento oftálmico y suspensión.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más comunes observados después de la administración de este medicamento incluyen náuseas, vómito, diarrea, prurito anal, **infecciones oportunistas, supresión de la médula ósea**, confusión y depresión. El cloranfenicol puede causar **anemia aplásica** la cual, en general, es letal. En los lactantes produce un síndrome llamado **síndrome del niño gris**. Los

menores de cuatro semanas de vida tienen una función hepática inmadura y no son capaces de inactivar el fármaco. Además, tienen riñones inmaduros y no pueden excretar el medicamento con la misma velocidad que los niños más grandes o los adultos. En estas circunstancias el cloranfenicol puede acumularse y los lactantes mueren con un color gris cianótico.

Contraindicaciones

Está contraindicado en los **lactantes**, en caso de insuficiencia hepática, depresión de médula ósea y durante la lactancia.

Macrólidos

Se trata de antibióticos naturales o semisintéticos, son similares entre sí en cuanto a estructura y actividad. Son sobre todo **bacteriostáticos y se unen a la subunidad 50S del ribosoma, inhibiendo así la síntesis de proteínas bacterianas**. Resultan eficaces contra los cocos grampositivos aerobios y anaerobios, a excepción de los enterococos y contra los anaerobios gramnegativos. El grupo incluye **eritromicina**, **claritromicina**, **azitromicina** y **roxitromicina**.

Eritromicina

Es uno de los antibióticos más recetados. Además de constituirse como el representante del grupo, es una **base débil y vulnerable a la degradación ácida en el estómago**. Puede tener un efecto bacteriostático o bactericida. Tiene un amplio espectro de actividad contra las bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas, incluso de especies de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydias trachomatis* y las micobacterias.

Farmacodinamia

Antibiótico macrólido que **actúa a nivel de la subunidad 50S del ribosoma**. Su acción antibacteriana es similar a la de la penicilina G.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral y parenteral. Cuando se administra por vía oral su absorción es muy rápida en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 4 horas. Se distribuye en todos los tejidos del organismo, **excepto en cerebro y LCR**. Su vida media es de 1 a 2 horas. Es metabolizada en estómago e hígado y eliminada por orina, bilis y heces.

Indicación, dosis y presentación

La eritromicina está indicada por lo regular en pacientes en quienes se sabe que son **alérgicos a las penicilinas y a las cefalosporinas** en caso de infecciones como amigdalitis, otitis, infecciones de vías respiratorias, infecciones en piel y tejidos blandos, tos ferina e infecciones urogenitales. Además, es muy eficaz en el tratamiento de la **legionelosis**.

La dosis de eritromicina en niños es de 30 a 50 mg/kg/día, repartida en tres administraciones durante 7 a 10 días. En adultos la dosis usual es de una tableta de 500 mg cada 6 a 8 horas durante 7 a 10 días. La eritromicina se presenta en tabletas de 500 y 600 mg, en suspensión de 125 y 250 mg y en forma de gotas. Otras presentaciones: gel, cápsulas y ungüento oftálmico.

Reacciones adversas

Con frecuencia causa **trastornos gastrointestinales** relacionados con la dosis, como náuseas, vómitos y **diarrea**. Presenta una elevada incidencia de tromboflebitis cuando es administrada por vía intravenosa. Llegan a presentarse **ictericia transitoria** y reacciones alérgicas leves, como erupciones en la piel y urticaria.

Contraindicaciones

Está contraindicada en las personas alérgicas a la sustancia.

Claritromicina

Es un derivado del 6-0-metil de la eritromicina, tiene el mismo espectro que la eritromicina.

Farmacodinamia

Al igual que todos los macrólidos **se une a la subunidad 50S del ribosoma e inhibe la síntesis de proteínas bacterianas**.

Farmacocinética

La claritromicina es administrada por vía oral, se absorbe en el tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 2 horas. Su vida media es de 3 a 7 horas, es metabolizada en el hígado y eliminada sobre todo por biiis, orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Se emplea a menudo en las **infecciones leves a moderadas de las vías respiratorias**, como faringitis, amigdalitis, sinusitis maxilar, neumonía, infecciones de la piel y anexos sin complicaciones.

También se utiliza en combinación con otros fármacos para la **erradicación de *Helicobacter pylori***. Se utiliza por vía oral a dosis de 250 a 500 mg cada 12 horas en los adultos y de 7.5 mg/kg cada 12 horas en niños. El medicamento se presenta en tabletas de 250 y 500 mg, gránulos para suspensión de 125 y 250 mg/5 ml. Otras presentaciones: solución inyectable.

Reacciones adversas

Los efectos adversos relacionados con la administración del medicamento incluyen **náuseas**, **vómitos**, **diarrea**, cefalea, astenia y dolor torácico.

Contraindicaciones

No se utiliza en hipersensibles a la eritromicina o a otros macrólidos.

Clindamicina

Pertenece a la familia de la **lincomicina** y posee un espectro de actividad similar a la eritromicina. La principal ventaja de la clindamicina comparada con la eritromicina es su actividad mucho mayor contra las bacterias anaerobias, en particular para las especies de bacteroides incluyendo *B. fragilis*. Además, es activa contra *Toxoplasma* y *Pneumocystis* cuando se usa en combinación con otros fármacos.

Farmacodinamia

La clindamicina actúa **inhibiendo la síntesis proteínica bacteriana al unirse a las subunidades ribosómicas 50S**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, tópica y parenteral. Es distribuida en todos los líquidos del organismo, excepto en el LCR y atraviesa la placenta. Su vida media es de 2 a 3 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 90%. Es metabolizada en hígado y eliminada a través de la bilis, orina y leche materna.

Indicación, dosis y presentación

Está indicada en **infecciones causadas por anaerobios**, en especial por *Bacteroides fragilis*, infecciones graves por estreptococos, neumococos, estafilococos y *Clostridium*. Es un fármaco de reserva para infecciones causadas por *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*.

Es utilizada en la **profilaxis de la endocarditis** en individuos alérgicos a las penicilinas con enfermedad valvular cardiaca, quienes son sometidos a procedimientos dentales. Las preparaciones tópicas del fármaco se usan para tratar el **acné**.

La dosis que se utiliza por vía oral es de 150 a 450 mg cada 6 horas en adultos y de 10 a 30 mg/kg/día en 3 a 4 dosis fraccionadas para los niños. La dosificación por vía IM o IV es de 600 a 2 700 mg/día en 3 a 4 dosis iguales para los adultos y de 20 a 40 mg/kg/día fraccionados en 3 a 4 dosis iguales para los niños. La clindamicina se presenta en cápsulas de 75, 150 y 300 mg y ampolletas de 300 mg. Otras presentaciones: espuma, gel, solución en toallitas aplicadoras, crema vaginal y óvulos.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias que se pueden presentar después de la administración de este fármaco son **alteraciones gastrointestinales**, mal sabor de boca, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas, dolor en el sitio de inyección, alteraciones hematológicas y **colitis seudomembranosa**.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes hipersensibles al compuesto.

Aminoglucósidos

Son antibióticos naturales o semisintéticos, con **actividad bactericida de amplio espectro**. Sólo se muestran activos contra bacilos aerobios gramnegativos y estafilococo. La actividad contra estreptococos y anaerobios es muy escasa, todos actúan por el mismo mecanismo. **Se unen con las proteínas en los ribosomas 30S de las bacterias inhibiendo la síntesis proteínica de las bacterias**. Son medicamentos muy útiles, pero su empleo es limitado por dos factores: son muy tóxicos y los microorganismos presentan resistencia con facilidad. Los fármacos que pertenecen al grupo son **amikacina**, **tobramicina**, **gentamicina**, **kanamicina**, **neomicina**, **estreptomicina** y **netilmicina**.

Todos los aminoglucósidos tienen propiedades farmacocinéticas similares, se absorben mal por vía oral y deben usarse por vía parenteral para la infección sistémica. Se excretan sin cambios en la orina mediante filtración glomerular. Tienen la misma vida media en plasma de 2 a 3 horas. Todos los aminoglucósidos son **nefrotóxicos** y **ototóxicos**.

Amikacina

Es el primer aminoglucósido semisintético y representante del grupo.

Farmacodinamia

Funciona a nivel de la subunidad 30S ribosómica e inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas. Actúa por lo regular contra los bacilos aerobios gramnegativos. Debido a que necesita oxígeno para penetrar a las bacterias, carece de actividad contra los microorganismos anaerobios.

Farmacocinética

Es administrada por vía parenteral. Se concentra en el líquido sinovial y las vías urinarias. Su vida media es de 2 horas. No se metaboliza y es eliminada en orina.

Indicación, dosis y presentación

Es empleado sobre todo en **infecciones nosocomiales** producidas por bacilos gramnegativos, principalmente por *E. coli, Proteus, Pseudomonas.*

También se utiliza en **infecciones de vías urinarias resistentes a otros medicamentos**. La dosis a administrar en estos casos es de 15 mg/kg de peso al día divididos en dos dosis durante 7 a 10 días. En pacientes con insuficiencia renal crónica se debe de ajustar la dosis. La presentación es en ampolletas de 100, 250 y 500 mg.

Reacciones adversas

Entre las reacciones adversas del medicamento están, por lo regular, cefalea, depresión respiratoria, náuseas, vómito, temblor, vértigo, diarrea, **ototoxicidad** y **nefrotoxicidad**.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de insuficiencia renal aguda y durante la lactancia.

Estreptomicina

Es utilizada para la **brucelosis** y la **peste**, en combinación con isoniazida y rifampicina para tratar la **tuberculosis**. También se utiliza para algunas infecciones por micobacterias no tuberculosas. La dosis que se administra por vía intramuscular es de 0.5 a 1 g cada 12 horas en los adultos y de 10 a 20 mg/kg cada 12 horas en los niños para infecciones distintas de la tuberculosis.

Neomicina y kanamicina

Son fármacos que se deben limitar al uso oral o tópico debido a su toxicidad; se les usa por vía oral para la preparación intestinal antes de la cirugía o en el tratamiento de la **encefalopatía hepática** para reducir la población bacteriana gastrointestinal y, por tanto, la producción de amoniaco. El uso temporal de neomicina inactiva la flora intestinal. La neomicina está disponible para aplicación tópica, oral, rectal y también en forma de irrigación vesical.

Gentamicina, tobramicina y netilmicina

Estos medicamentos son sólo empleados en el tratamiento **de infecciones graves por bacilos gramnegativos**. La gentamicina y la tobramicina se administran por vía intramuscular a dosis de 1 a 1.7 mg/kg cada 8 horas en los adultos y de 1 a 2.5 mg/kg cada 8 horas en los niños. La netilmicina es usada por vía intramuscular o por vía intravenosa a dosis de 3 a 6.5 mg/kg/día en 2 o 3 dosis fraccionarias iguales para adultos y a dosis de 3 a 7.5 mg/kg/día en tres dosis fraccionadas iguales para niño.

Penicilinas

Hoy día, el término **"penicilina"** es empleado para denominar a un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético. Las penicilinas son producidas por los hongos *Penicillium notatum* y *Penicillium chrysogenum* de las cuales se utilizan en los hombres la penicilina cristalina G en sus sales de sodio o de potasio y la penicilina V u oral. Las penicilinas son bactericidas debido a su capacidad de **inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana** y de activar enzimas que destruyen dicha pared. Fueron descubiertas por Fleming en 1929. Su principal inconveniente son las reacciones alérgicas que originan, las cuales se producen entre 5 y 10% de las personas, y que van desde una erupción leve hasta una anafilaxia que puede causar la muerte.

Clasificación

Las penicilinas se clasifican según su espectro de actividad antimicrobiana en:

1. Penicilina G y penicilina V, las cuales actúan contra los cocos grampositivos y gramnegativos: estreptococos, neumococos y sífilis.
2. Penicilinas menos potentes que actúan contra microorganismos sensibles a penicilinas G y V, pero muy potentes contra *Staphylococcus aureus* produc-

tor de penicilinasa (dicloxacilina, oxacilina, meticilina, nafcilina, cloxacilina).
3. Penicilinas que actúan sobre microorganismos gramnegativos como *Haemophilus influenzae, E. coli, Proteus mirabilis* (ampicilina, amoxicilina, bacampicilina).
4. Otras penicilinas que actúan contra *Pseudomonas* y *Klebsiella* (ticarcilina, piperacilina y carbenicilina).

Penicilinas G y V

Los espectros de actividad de las penicilinas G y V son similares, pero la G es 5-10 veces más activa que la V. Estos antibióticos resultan **inactivados por la penicilinasa** y están contraindicados para las infecciones debidas a gérmenes que elaboran esa enzima. La penicilina V se administra por vía oral y la G es dada por vía parenteral. La penicilina G se formula como sales de sodio o potasio para aplicación intramuscular e intravenosa, y como sales de procaína y benzatina en preparaciones para depósito intramuscular.

Farmacodinamia

Las penicilinas **inhiben el crecimiento bacteriano** al interferir con un paso específico en la síntesis de la pared.

Farmacocinética

La penicilina V se administra por vía oral. Su absorción es a través de la mucosa gastrointestinal, una vez absorbida se distribuye en el organismo, casi no es metabolizada y se elimina por los riñones.

La penicilina cristalina sódica o potásica es inestable a variaciones de pH, a medida que el pH es ácido, se aumenta la inestabilidad de la sal de tal manera que su uso debe ser directo. Su vida media es de unos 30 minutos. Es distribuida en todo el organismo. Se une a las proteínas plasmáticas en 60%. Casi no se metaboliza y es eliminada en orina y bilis.

La penicilina G ha sido adicionada de procaína, lo que permite que su absorción sea lenta y, de igual modo, retarda su eliminación renal. La modificación de la penicilina G con una base de amonio permite que este compuesto se absorba de manera muy lenta y sea eliminado de igual forma en promedio durante 10 a 20 días.

Indicación, dosis y presentación

La penicilina V es empleada sobre todo para infecciones por gérmenes **grampositivos susceptibles**, por lo regular en las infecciones leves o moderadas por **estreptococos**. La dosis usual es de 250 a 500 mg cada 6 horas en los adultos y de 25 a 50 mg/kg/día en tomas fraccionadas para los niños. La penicilina V es dada en tabletas de 250 y 500 mg, polvo para reconstrucción de 125 y 250 mg/5 ml.

La penicilina G es el fármaco de elección en el tratamiento de sífilis, resulta muy efectiva en las infecciones por meningococos; neumococos susceptibles y estreptococos β-hemolíticos, y anaerobios, así como en la mayor parte de los casos de endocarditis bacteriana subaguda. Este fármaco es utilizado para tratar y prevenir la faringitis y la faringoamigdalitis estreptocócica y la fiebre reumática recurrente.

La penicilina G se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa. La dosis IV normal para los adultos fluctúa entre 5 a 30 millones de UI/día mediante goteo continuo o en dosis fraccionadas cada 2 a 4 horas. Las infecciones graves de los niños se tratan con 250 000 a 400 000 UI/kg/día en dosis fraccionadas cada 4 horas.

La penicilina G procaínica es presentada en ampolletas de 400 000, 800 000 y 2 000 000 UI y la penicilina G benzatínica se presenta en ampolletas de 600 000 y 1 200 000 UI.

Reacciones adversas

Las penicilinas pueden inducir dos tipos de reacciones alérgicas:

1. **Inmediatas**, entre ellas anafilaxis (con posibilidad de muerte súbita), urticaria, rinitis alérgica y edema angioneurótico.
2. **Tardías** en hasta 8% de los pacientes, como enfermedad del suero, diversos exantemas (macular, papular) y dermatitis exfoliativa, que suelen aparecer después de 10 días de tratamiento.

Todas las penicilinas por lo regular causan nefritis, anemia hemolítica, hemólisis microangiopática, leucopenia, trombocitopenia, alteraciones neurológicas: confusión, agitación e irritabilidad.

Contraindicaciones

Las penicilinas están contraindicadas en pacientes alérgicos.

Dicloxacilina

El objetivo de su introducción en la terapéutica antimicrobiana es buscar un fármaco útil y específico en contra de *S. aureus* coagulasa positivo (productor de betalactamasa).

Farmacodinamia

Impide la **síntesis proteínica de la pared bacteriana**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y parenteral. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 30 a 60 minutos. Su vida media es de 40 minutos. Se distribuye en todo el organismo. Su metabolización tiene lugar en el hígado y es eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es utilizada como **fármaco de elección** en aquellos individuos con infecciones por **estafilococos coagulasa-positivos productores de penicilinasas**. Además, tiene utilidad en el tratamiento contra estreptococos neumonía susceptible, estreptococos del grupo A y *S. epidermidis*. La dosis que se administra por vía oral, IM o IV es de 250 a 500 mg cada 6 horas en adultos y para niños de 25 a 50 mg/kg/día en tomas fraccionadas cada 6 horas. La dicloxacilina se presenta en cápsulas de 250 y 500 mg y ampolletas de 250 mg. Otras presentaciones: suspensión.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios comunes relacionados con la administración de dicloxacilina son síntomas gastrointestinales, **colitis seudomembranosa**, reacciones alérgicas leves (erupción cutánea, prurito) y reacciones alérgicas graves (anafilaxis).

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes alérgicos a la penicilina y en aquellos con insuficiencia renal.

Ampicilina

Farmacodinamia

Antibiótico de amplio espectro; **actúa a nivel de la pared bacteriana**.

Farmacocinética

Se administra por **vías oral** y **parenteral**. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 1 a 2 horas. Es distribuida en todo el organismo y atraviesa la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en hígado, y su eliminación ocurre vía orina, bilis y leche materna.

Indicación, dosis y presentación

La ampicilina está indicada en infecciones moderadas a graves producidas por ***E. coli***, ***Salmonella***, ***Haemophilus*** y ***Shigella***. Es efectiva en las infecciones por estreptococos y estafilococos susceptibles, así como en la meningitis por meningococos y cepas susceptibles de *H. influenzae* y neumococos. También se utiliza en la **profilaxis de la endocarditis bacteriana** en pacientes susceptibles antes de procedimientos importantes. La dosis oral habitual para los adultos y los niños con peso superior a 20 kg es de 250 a 500 mg cada 6 horas, en los niños menores de 20 kg se emplean 50 a 100 mg/kg/día en dosis fraccionadas.

La dosis parenteral es de 1 a 2 g cada 4 a 6 horas en los adultos y de 100 a 200 mg/kg/día en dosis fraccionadas para los niños. Para meningitis y bacteriemia se emplean 150 a 200 mg/kg/día IV en los adultos y de 200 a 400 mg/kg/día IV para los niños. Se encuentra disponible en cápsulas de 500 mg, ampolletas de 500 mg y suspensión oral. Otras presentaciones: tabletas.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas incluyen alteraciones gastrointestinales, prurito, urticaria, edema, **colitis seudomembranosa** y neutropenia.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes alérgicos a la penicilina, cefalosporinas y en casos de insuficiencia renal grave.

Amoxicilina

Farmacodinamia

Penicilina semisintética de amplio espectro similar a la ampicilina, pero se absorbe mejor a través del tracto gastrointestinal. Ha sustituido a la ampicilina para administración oral, ya que causa menos efectos secundarios gastrointestinales. **Actúa sobre algunas bacterias grampositivas y gramnegativas. Impide la síntesis de la pared bacteriana**.

Farmacocinética

Sólo se encuentra disponible para uso oral. Es absorbida con rapidez a través de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 1 a 2 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada en orina, bilis y heces.

Indicación, dosis y presentación

Tiene utilidad en el tratamiento de la **otitis media** (es el **fármaco de elección en niños**), sinusitis, bronquitis aguda, infecciones de vías urinarias por *E. coli*, *Proteus* y

enterococos susceptibles, así como en la **profilaxis de la endocarditis bacteriana** y en procesos respiratorios, orales y dentales. Además se le emplea en el tratamiento de úlceras gastroduodenales relacionadas a *H. pylori*.

La dosis que se administra por vía oral es de 250 a 500 mg cada 8 horas en adultos y de 25 a 50 mg/kg/día en tres tomas fraccionadas para los niños. El fármaco se presenta en cápsulas de 500 mg y en suspensión. Otras presentaciones: tabletas.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias más frecuentes son alteraciones gastrointestinales, reacciones alérgicas leves a graves, neutropenia y **colitis seudomembranosa**.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes alérgicos a la penicilina, asmáticos y aquellos con insuficiencia renal grave.

Ticarcilina

Penicilina semisintética de amplio espectro, pertenece al grupo de las **carboxipenicilinas**, es muy eficaz frente a *Pseudomonas*, *Enterobacter* y especies de *Proteus*.

Farmacodinamia

Actúa inhibiendo la síntesis de la **pared celular bacteriana**, causando la muerte celular del microorganismo.

Farmacocinética

La ticarcilina no se absorbe por vía oral, por lo que sólo debe ser administrada por vía intramuscular o intravenosa. Tiene una vida media de 1.4 horas y se une a las proteínas plasmáticas en 45%. Se distribuye bien por todos los tejidos, incluyendo líquido pleural, bilis y LCR. Su eliminación es a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La ticarcilina es utilizada por lo regular en el tratamiento de infecciones causadas por **bacterias gramnegativas**, en especial ***Pseudomonas aeruginosa***, incluyendo casos de neumonía, infecciones a los huesos, estómago, piel, articulaciones, sangre, ginecológicas y de las vías urinarias.

Se usa por lo general junto con un inhibidor de las betalactamasas, tal como el ácido clavulánico. La dosis usual en los adultos es de 3.5 g cuatro veces al día.

La dosis sólo necesita ser ajustada en caso de una insuficiencia renal severa. El fármaco se presenta en ámpula que contiene 100 mg de ácido clavulánico y 3 g de ticarcilina.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales más frecuentes relacionados con el uso del medicamento son alteraciones gastrointestinales principalmente **diarrea**. También pueden presentarse reacciones alérgicas leves.

Contraindicaciones

El fármaco está contraindicado en individuos alérgicos a las penicilinas.

Piperacilina

La piperacilina, una penicilina semisintética de amplio espectro activa contra muchas bacterias grampositivas, gramnegativas, entre ellas especies de *Pseudomonas* y anaerobias.

Es un **fármaco bactericida que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana**.

Es empleada en combinación con tazobactam, un inhibidor de β-lactamasas en caso de infecciones graves de vías respiratorias, urinaria, intraabdominal, de piel y tejido blando; ginecológica y septicemia bacteriana.

Sulbactam y tazobactam

Son dos fármacos **inhibidores de β-lactamasas** relacionados de manera estructural con la penicilina. El sulbactam se utiliza en combinación con la ampicilina en cambio, el tazobactam es empleado en conjunto con la piperacilina.

Oxazolidinonas

Constituyen un nuevo grupo de antimicrobianos sintéticos que empezaron a desarrollarse en el decenio de 1980-1989, debido al aumento en la incidencia de infecciones por bacterias grampositivas y la aparición de resistencias a estos gérmenes. La **linezolida** es el primer fármaco de esta familia que ha sido desarrollado con aplicación clínica.

Linezolida

Posee un amplio espectro de actividad frente a microorganismos grampositivos que incluye estafilococos resistentes a meticilina, neumococos resistentes a penicilina y enterococos resistentes a vancomicina.

Farmacodinamia

Posee actividad **bacteriostática**, **inhibe los primeros pasos de la síntesis proteica al unirse al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S), con lo que impide la formación del complejo de iniciación funcional 70S**, que es un componente esencial del proceso de traslación.

Farmacocinética

Se administra por vía oral e intravenosa, es absorbida con rapidez por vía oral, la presencia de alimentos disminuye la concentración plasmática. Su vida media es de 5 horas. Se metaboliza a nivel renal y es eliminada por vía renal (85%) y heces (15%).

Indicación, dosis y presentación

La linezolida ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la **neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial, infecciones complicadas y no complicadas de piel y de tejidos blandos e infecciones causadas por enterococos resistentes a vancomicina**. La dosis que se usa es de 600 mg cada 12 horas tanto por vía oral como intravenosa. El fármaco es presentado en tabletas de 600 mg, suspensión oral de 100 mg/5 ml y bolsas para infusión intravenosa de 600 mg/300 ml.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes observados por el uso del fármaco son **alteraciones gastrointestinales** (náuseas, vómitos y diarrea), **alteraciones del color de la lengua y del gusto**, cefalea, erupción cutánea y elevación de las enzimas hepáticas. Incluso se han informado casos de trombocitopenia relacionada con el uso del medicamento.

Contraindicaciones

Debido a que la linezolida es un inhibidor de la monoaminooxidasa existe riesgo de producirse hipertensión, por lo que se debe de usar con precaución en individuos con hipertensión arterial y pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos.

Cefalosporinas

Antibióticos semisintéticos derivados de la cefalosporina C, un antibiótico natural producido del hongo *Cephalosporium acremonium*. Son bactericidas que **inhiben la síntesis de la pared bacteriana**, al igual que las penicilinas.

Farmacocinética

Son administradas por vía oral y parenteral, se distribuyen en casi todos los tejidos del organismo y van unidas a las proteínas plasmáticas en forma reversible. Son metabolizadas en hígado y eliminadas en la bilis y orina.

Indicación, dosis y presentación

Las cefalosporinas a menudo son usadas para **profilaxis en cirugía ortopédica, abdominal y pelviana**, y se emplean muchas veces en infecciones causadas por bacilos gramnegativos y cocos grampositivos.

Reacciones adversas

Todas las cefalosporinas suelen producir **colitis seudomembranosa**, leucopenia, trombocitopenia y positividad de la prueba de Coombs. Ocurre dolor en el sitio de la inyección intramuscular y tromboflebitis tras la administración intravenosa con efectos adversos muy comunes.

Contraindicaciones

Están contraindicadas en pacientes alérgicos a la penicilina y en quienes se saben hipersensibles a ésta.

Clasificación

Las cefalosporinas se clasifican en cuatro generaciones, basándose en su espectro de actividad antimicrobiano y de cuando fueron introducidas en el mercado. **Los fármacos de primera y segunda generación no entran al sistema nervioso central.**

Cefalosporinas de primera generación

Todos estos medicamentos tienen un mismo espectro de actividad, sus principales diferencias son farmacológicas. **Son muy activas contra los cocos grampositivos** incluyendo neumococo, estreptococo y *S. aureus*. Este grupo incluye cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefadroxilo, cefadrina y otros.

Cefalotina. Este fármaco no se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que se debe de utilizar por vía parenteral, aunque la inyección intramuscular es muy dolorosa. La dosis usada en los adultos va de 0.5 a 2 g cada 4 a 6 horas, en los niños la dosis que se maneja es de 80 a 160 mg/kg/día.

Cefazolina. Es menos dolorosa que la cefalotina cuando se administra por vía intramuscular, es administrada en infecciones de vías urinarias, osteomielitis, infecciones de la piel y tejidos blandos y en profilaxis de

la cirugía perioperativa. Su aplicación es por vía intramuscular o intravenosa a dosis de 0.5 a 2 g cada 6 a 8 horas en adultos y de 50 a 100 mg/kg/día en dosis fraccionadas en niños.

Cefalexina. Se le administra por vía oral y es utilizada en el tratamiento de infecciones comunitarias leves a moderadas de la piel o urinarias. Es prescrita por vía oral a dosis de 250 mg a 1 g cada 6 horas en los adultos y de 25 a 100 mg/kg/día en niños en cuatro dosis fraccionadas.

Cefadroxilo. Tiene las mismas indicaciones que la cefalexina. Su administración es por vía oral a dosis de 500 mg a 1 g cada 12 horas en los adultos y de 30 mg/kg/día en niños en dos dosis fraccionadas.

Cefalosporinas de segunda generación

Estos fármacos tienen menor actividad contra microorganismos grampositivos y una **mayor actividad contra microorganismos gramnegativos, como *H. influenzae* y *Klebsiella***. Las principales sustancias incluidas en el grupo son cefamandol, cefaclor, cefuroxima, cefonicid y otros.

Cefamandol. Fue la primera cefalosporina disponible de segunda generación. Es administrada por vía parenteral a dosis de 500 mg a 2 g cada 4 a 8 horas en los adultos y de 100 a 150 mg/kg/día en dosis fraccionadas para los niños.

Cefaclor. Es administrado por vía oral y usado en otitis media, infecciones de vías superiores e inferiores, infecciones cutáneas, urinarias y de tejidos blandos. La dosis que debe prescribirse en estos casos es de 250 a 500 mg cada 8 horas en los adultos y de 20 a 40 mg/kg/día en dosis fraccionadas para los niños.

Cefuroxima. Se utiliza por lo regular en las infecciones del tracto respiratorio inferior por microorganismos productores de betalactamasas y en la profilaxis de la cirugía del tórax. Su administración es por vía parenteral a dosis de 750 mg a 1.5 g cada 6 a 8 horas en los adultos y de 75 a 150 mg/kg/día en dosis fraccionadas para los niños.

Cefonicid. El medicamento posee una vida media plasmática muy larga por lo que se administra una vez al día a dosis de 500 mg a 2 g en los adultos.

Cefalosporinas de tercera generación

Su espectro de acción es muy amplio y son más estables a la hidrólisis por las betalactamasas. Todos estos medicamentos poseen una excelente actividad contra los organismos gramnegativos, incluyendo las enterobacterias más importantes. Además son muy activos contra los estreptococos. Incluyen **cefotaxima**, **ceftriaxona**, **ceftizoxima**, **ceftazidima** y otros.

Cefotaxima. Este fármaco a menudo es utilizado en el tratamiento de la meningitis producida por *H. influenzae*, meningococos y enterobacterias; así como en infecciones de la piel y de tejidos blandos al igual que en la osteomielitis. La cefotaxima se administra por vía parenteral a dosis de 1 a 2 g cada 4 a 8 horas en los adultos y de 100 a 200 mg/kg/día en dosis fraccionadas cada 6 a 8 horas para los niños.

Ceftriaxona. Se administra por vía parenteral a dosis de 1 a 2 g 1 o 2 veces al día en los adultos. En los niños es prescrita en dosis de 50 a 75 mg/kg/día en 1 a 2 aplicaciones fraccionadas iguales. En los niños con meningitis se emplean 100 mg/kg/día en dosis fraccionadas cada 12 horas. Para la gonorrea no complicada está indicada una sola dosis intramuscular de 125 mg. Para erradicar el estado de portador meningocócico el paciente recibe una sola dosis intramuscular de 250 mg en adultos y 125 mg en niños.

Ceftizoxima. Es usada sobre todo en infecciones combinadas leves a moderadas por microorganismos anaerobios. Se administra por vía parenteral a una dosis de 1 a 2 g cada 6 a 12 horas en los adultos y de 150 a 200 mg/kg/día en dosis fraccionadas para los niños.

Ceftazidima. Se utiliza en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos, incluyendo meningitis y en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles. También se utiliza en el tratamiento de pacientes con peritonitis asociada con diálisis. Su aplicación es por vía parenteral a dosis de 1 a 2 g cada 8 a 12 horas en los adultos y de 30 a 50 mg/kg/día cada 8 horas en los niños.

Cefalosporinas de cuarta generación

La estructura química de base que poseen estos medicamentos les confiere una buena penetración a través de la membrana celular más externa de las bacterias y poca afinidad por las betalactamasas, lo que reduce su degradación enzimática en comparación con otras cefalosporinas. Son utilizadas en las neumonías por estreptococo, en neumonías penicilinorresistentes, en infecciones nosocomiales del tracto respiratorio inferior, urinarias, así como de la piel, tejidos blandos y en estados febriles de enfermos neutropénicos y pacientes críticos. Se han

clasificado como cefalosporinas de cuarta generación la **cefepima** y la **cefpiroma**.

Cefepima. Debe ser administrada por vía intravenosa a dosis de 1 a 2 g cada 12 horas en los adultos.

Carbapenemas

Tales medicamentos están relacionados de manera estructural con los antibióticos betalactámicos. Se caracterizan por tener una extraordinaria acción antibacteriana, sobre todo en las bacterias de mayor interés clínico, son resistentes a la β-lactamasa. Los fármacos incluidos dentro del grupo son el **imipenem**, **meropenem** y **ertapenem**.

Imipenem

El imipenem es el prototipo del grupo, fue el primer carbapenem introducido en el mercado. Su espectro de acción es amplio e incluye a microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios.

Farmacodinamia

Es bactericida y actúa de igual modo **inhibiendo la síntesis bacteriana de la pared celular**.

Farmacocinética

Se administra por vía parenteral junto con la **cilastatina**, un **inhibidor de la hidropeptidasa renal I**, la cual inhibe el metabolismo renal del imipenem. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 20 minutos, se une muy poco con las proteínas plasmáticas, es metabolizado en hígado y eliminado en la orina en 70% y por el hígado 30%.

Indicación, dosis y presentación

La principal indicación es en pacientes graves con **infecciones de las vías respiratorias inferiores, urinarias, intraabdominales y ginecológicas, septicemias, endocarditis causadas por *S. aureus* e infecciones cutáneas**. La dosis recomendada en adultos es de 1 a 2 g cada 6 a 8 horas fraccionadas en dosis iguales, en niños se utilizan dosis de 60 a 100 mg/kg de peso por día fraccionadas en cuatro dosis iguales. El fármaco es presentado en ampolletas de 250 y 500 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes informadas después de la administración del medicamento son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, **elevación transitoria de las enzimas hepáticas** y convulsiones por aplicación de dosis altas.

Contraindicaciones

Está contraindicado en sujetos hipersensibles al producto.

Vancomicina

Antibiótico producido por *Streptomyces orientalis*, introducido en la clínica cuando empezaron a aparecer cepas resistentes de *S. aureus*. Es activa contra bacterias grampositivas, en especial estafilococos.

Farmacod' amia

La vancomicina **inhibe la síntesis de la pared celular**.

Farmacocinética

Es administrada por vía intraperitoneal e intravenosa. Se distribuye bien en el líquido pleural, ascítico y sinovial. Su vida media es de 5 a 11 horas. Es eliminada a través de la orina, de modo que resulta necesario tomar en cuenta la suficiencia renal para establecer las dosis.

Indicación, dosis y presentación

Antibiótico de elección en infecciones graves producidas por *S. aureus* y *S. epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Clostridium difficile* y otros. De manera particular es elegido para el tratamiento de endocarditis producida por estafilococo resistente a meticilina. También se usa para el tratamiento de colitis seudomembranosa.

La dosis recomendada es de 30 mg/kg/día repartida en dos dosis, una dosis típica es de 1 g cada 12 horas en adultos con función renal normal, la dosis en niños es de 40 mg/kg/día dividida en 3 o 4 dosis. El medicamento está disponible en polvo para reconstituir para solución de 250 mg/5 ml y 500 mg/6 ml.

Reacciones adversas

Entre las reacciones más frecuentes se encuentra el **síndrome del hombre rojo**, que es caracterizado por la presencia de erupción macular que comprende la cara, cuello, tronco, espalda y brazos. Este fenómeno se vincula con la administración rápida del medicamento. Otras reacciones incluyen mal sabor de boca, hipotensión, taquicardia, nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Quinolonas

Las quinolonas constituyen una clase de antibióticos sintéticos que actúan **inhibiendo la síntesis bacteriana del DNA**. El sitio primario de las quinolonas es la DNA girasa que previene la relajación del DNA superenrollado de manera positiva que se requiere para la transcripción normal y para la replicación. Dichos fármacos poseen acción específica contra ***E. coli***, ***Salmonella***, ***Shigella*** y enterobacterias.

Clasificación

De acuerdo con sus rasgos generacionales, las quinolonas son clasificadas en tres generaciones cuyos representantes son el ácido nalidíxico, la ciprofloxacina y la levofloxacina.

Quinolonas de primera generación

Todas tienen actividad frente a bacterias gramnegativas, por sus características farmacocinéticas estos fármacos sólo son utilizados en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias. Se han clasificado como quinolonas de primera generación al ácido nalidíxico, cinoxacina, ácidos oxolínico, pipemídico y piromídico.

Ácido nalidíxico

Farmacodinamia

Actúa **interrumpiendo la duplicación del DNA bacteriano**.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Es absorbido en el tubo digestivo. Su metabolización ocurre en el hígado y es eliminado a través de orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Se emplea para el tratamiento de las **infecciones de vías urinarias agudas y crónicas**. La dosis que debe administrarse es de 1 g cada 6 horas durante dos semanas. Se presenta en tabletas de 250 y 500 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias más frecuentes de este medicamento son **alteraciones gastrointestinales**, alteraciones hematológicas, cefalea, visión borrosa y erupción cutánea.

Contraindicaciones

Está contraindicado el ácido nalidíxico durante la lactancia y en sujetos con aumento en la presión intracraneal (PIC).

Quinolonas de segunda generación

Todas estas quinolonas pueden utilizarse en el tratamiento de cualquier tipo de infección siempre que la bacteria sea sensible, presentan una actividad frente a las bacterias gramnegativas y de forma más moderada frente a bacterias grampositivas.

Los fármacos incluidos en el grupo son ciprofloxacino, norfloxacina, ofloxacina, profloxacina y otros.

Ciprofloxacino

El ciprofloxacino es el prototipo del grupo de antibióticos.

Farmacodinamia

La acción bactericida del ciprofloxacino proviene de la **inhibición de la enzima DNA girasa**, enzima responsable de la síntesis del DNA bacteriano, lo que evita la trascripción y la replicación bacteriana.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, tópica e intravenosa. Cuando es administrada por vía oral se absorbe en el tubo digestivo. Su distribución es amplia en los tejidos corporales. Su vida media plasmática es de alrededor de 5 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado a través de orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

El ciprofloxacino se indica en:

1. **Infecciones de vías urinarias.** Deben administrarse 250 a 500 mg cada 12 horas por dos semanas.
2. **Infecciones gastrointestinales.** Fiebre tifoidea, diarrea infecciosa y peritonitis. Infecciones de vías respiratorias como bronquitis aguda, fibrosis quística; infecciones de huesos y articulaciones; infecciones de piel y de tejidos blandos como las úlceras, las quemaduras y las heridas infectadas, los abscesos.

En estos casos es recomendable una dosis de 500 mg cada 12 horas, si son graves se emplea 750 mg cada 12 horas o por vía IV 400 mg cada 12 horas durante dos semanas. Por vía tópica se utiliza en el tratamiento de la

conjuntivitis bacteriana. El ciprofloxacino es presentado en tabletas de 250, 500, 750 mg y 1 g, y ampolletas de 200 y 400 mg. Otras presentaciones: solución oftálmica y ungüento oftálmico.

Reacciones adversas

Los efectos adversos relacionados con la administración de este fármaco incluyen **alteraciones gastrointestinales**: náuseas, diarrea, vómito, dispepsia, dolor abdominal, colitis seudomembranosa; vértigo, convulsión, erupciones cutáneas y alteraciones hematológicas. Se ha documentado **toxicidad de cartílagos**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes alérgicos a las quinolonas, durante el **embarazo**, la **lactancia** y en niños.

Quinolonas de tercera generación

Todos los medicamentos del grupo presentan una gran actividad antibacteriana, que incluye bacterias resistentes a los fármacos de las restantes generaciones. Este grupo contiene a levofloxacino, moxifloxacina, gatifloxacina, lomefloxacina, temafloxacina, profloxacina, fleroxacina y otros.

Levofloxacino

El levofloxacino es el representante de las quinolonas de tercera generación.

Farmacodinamia

Al igual que todas las quinolonas, **actúa inhibiendo la DNA girasa**, enzima responsable de la síntesis del DNA bacteriana, evitando de esta manera la transcripción y la replicación bacteriana.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral e intravenosa. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 1 a 2 horas. Su vida media es de 6 a 8 horas. Se metaboliza muy poco en el organismo y es eliminado a través de la orina. Es necesario ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia renal.

Indicación, dosis y presentación

Es utilizado en **infecciones de vías respiratorias, urinarias, de piel, tejidos blandos y gastrointestinales**. La dosis recomendada es de 500 mg, independiente de la vía de administración cada 24 horas en pacientes con función renal normal. El medicamento se presenta en tabletas y ampolletas de 500 mg.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son **gastrointestinal**, somnolencia, fatiga y **toxicidad de cartílagos**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad durante el **embarazo**, la **lactancia** y en niños.

Sulfonamidas

Son antimicrobianos de origen sintético de amplio espectro con propiedades bacteriostáticas y bactericidas. Fueron los primeros quimioterápicos eficaces que se emplearon en forma sistémica para la prevención y curación de las infecciones bacterianas en el hombre. El advenimiento de la penicilina primero y de otros antibióticos más tarde, disminuyó la utilidad de las sulfonamidas, ocupando hoy día un lugar menor en el arsenal terapéutico del médico. Las sulfonamidas se clasifican en sulfametoxazol, sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfanilamida, sulfacetamida, sulfasalazina y otros.

Las sulfas pueden clasificarse en cuatro grupos sobre la base de la rapidez de su absorción y excreción:

1. Agentes que son absorbidos y excretados con rapidez: sulfisoxazol y sulfadiazina.
2. Agentes que se absorben muy poco cuando se administran por vía oral, por lo que son activos en la luz intestinal: sulfasalazina.
3. Sulfas que son usadas de manera regular para uso tópico, como sulfacetamida y sulfadiazina de plata.
4. Sulfas de acción prolongada, que se absorben con rapidez, pero se excretan con lentitud.

Farmacodinamia

Las sulfonamidas son fármacos similares de forma estructural al ácido paraaminobenzoico, un precursor que utiliza microorganismos durante las síntesis de folatos. **Las sulfonamidas inhiben la dihidropteroato sintetasa, primer paso para la síntesis del ácido fólico**.

Farmacocinética

Las sulfonamidas son absorbidas con rapidez en el tracto gastrointestinal, a excepción de las preparadas en forma especial para sus efectos locales en el intestino. Se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas, en particular a

la albúmina. Además, su distribución es en todos los tejidos del cuerpo. Su vida media en el organismo depende de la función renal. Son metabolizadas en hígado y eliminadas por la orina, heces, bilis, leche y otras secreciones.

Indicaciones, dosis y presentación

Las sulfonamidas a menudo son utilizadas en infecciones de **vías urinarias**, **toxoplasmosis**, tracoma y conjuntivitis de inclusión, **disentería** (diarrea por *Shigella*), fiebre reumática, **infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores** y en quemaduras e infecciones de piel.

Sulfadiazina. Es empleada en adultos a dosis de 2 a 4 g diarios en 3 a 6 dosis divididas, en niños mayores de dos meses la mitad de la dosis calculada para iniciar el tratamiento siguiendo con 150 mg/kg en 4 a 6 dosis divididas. El fármaco se presenta en comprimidos de 500 mg.

Sulfisoxazol. En adultos se usan 2 a 4 g seguidos de 4 a 8 g diarios en 4 a 6 dosis divididas. Está disponible en comprimidos de 500 mg.

Sulfametoxazol. En adultos es utilizada en infecciones leves a una dosis de 2 g seguida de 1 g cada 12 horas; en infecciones graves se emplean 2 g como dosis inicial y luego 1 g cada 8 horas. En niños es usada a una dosis de 50 a 60 mg/kg de peso, inicial, seguida de 25 a 30 mg/kg de peso en la mañana y tarde siguiente. Es comercializado en comprimidos de 500 mg y de 1 g, y como suspensión.

Sulfacetamida. Se administran 1 a 2 gotas de una solución a 30% cada 2 horas, aplicada de forma tópica en el ojo. Es presentada como solución y ungüento oftálmicos.

Reacciones adversas

La administración de estos medicamentos puede ocasionar **alteraciones gastrointestinales**: náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal; reacciones hematológicas, erupción cutánea, *rash*, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad, sobre todo en niños.

Contraindicaciones

Todas las sulfonamidas están contraindicadas en aquellos que presentan hipersensibilidad al compuesto, **durante el embarazo, lactancia** y niños menores de dos meses.

Trimetoprim-sulfametoxazol

El trimetoprim es un **análogo estructural del ácido dihidrofólico e inhibe la dihidrofolato reductasa**. La unión de trimetoprim con sulfametoxazol produce un bloqueo secuencial de la síntesis del ácido fólico, resultando de una sinergia antibacteriana.

Farmacodinamia

Interfiere con la síntesis bacteriana de ácido tetrahidrofólico, elemento fundamental en la producción de timidina, purinas y, más tarde, a ácidos nucleicos.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral y parenteral. Su absorción es a través de la mucosa gastrointestinal, y las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 2 a 3 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina.

Indicación, dosis y presentación

La combinación trimetoprim-sulfametoxazol está indicada para el tratamiento de las infecciones causadas por ***Salmonella***, ***Shigella***, **fiebre tifoidea resistente a cloranfenicol**, infecciones agudas y crónicas de vías respiratorias y de vías urinarias, prostatitis bacterianas crónicas.

Es el fármaco de elección para la prevención y el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, antes conocida como *Pneumocystis carinii*, en pacientes con infección por HIV/SIDA.

La dosis que se administra por vía oral es de 480 mg (80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol) cada 12 horas durante 10 días o por vía intravenosa 960 mg cada 12 horas por 10 días. Su presentación es en tabletas de 480 mg, ampolletas de 960 mg y suspensión.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas del medicamento con frecuencia comprenden erupción cutánea, náuseas, vómito, diarrea, anorexia, hepatitis y alteraciones hematológicas (anemia y granulocitopenia).

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con glomerulonefritis, hepatitis y durante la lactancia.

Nitrofuranos

Son empleados como quimioterápicos, no son fármacos de elección para ninguno de los agentes infecciosos comunes. Pertenecen a este grupo la nitrofurantoína, nitrofurazona y furazolidona.

Nitrofurantoína

Es el prototipo del grupo, medicamento sintético usado para la profilaxis de las infecciones de las vías urinarias.

Farmacodinamia

Es un fármaco bacteriostático que **produce alteración ribosómica de las bacterias** por un mecanismo desconocido.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Es absorbida en el tubo digestivo. Su vida media es de una hora. No es metabolizada y se le elimina por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es usada por lo general en el **tratamiento de las infecciones de vías urinarias ocasionadas por *E. coli***. La dosis que se administra en adultos es de 50 a 100 mg cuatro veces al día, en niños la dosis recomendada es de 5 a 7 mg/kg/día fraccionadas en cuatro tomas. El fármaco es presentado en cápsulas de 50 y 100 mg. Otras presentaciones: suspensión.

Reacciones adversas

Entre las más comunes se encuentran las alteraciones gastrointestinales, hematológicas y **tiñe a la orina de color marrón**.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con oliguria, anuria y durante la lactancia.

Nitrofurazona. Es utilizada en infecciones locales como en **quemaduras**, **heridas**, **escaras**, **úlceras**, etc. Está disponible en diferentes presentaciones para aplicación local: pomadas, cremas, ungüentos, óvulos, soluciones y gotas oftálmicas, nasales y óticas.

Autoevaluación

1. Un paciente masculino de 34 años de edad afectado por HIV acude al servicio de urgencias aquejado de fiebre de dos días de evolución, así como tos seca y disnea. La radiografía de tórax demuestra infiltrados intersticiales bilaterales. Ante la sospecha de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* se realiza broncoscopia y tinción argéntica de los lavados bronquiales que confirman el diagnóstico. ¿Cuál de los siguientes antibióticos sería el más útil para el manejo de este paciente?
   a) Ceftriaxona.
   b) Claritromicina.
   c) Levofloxacina.
   d) Trimetoprim/sulfametoxazol.

2. ¿Cuál es el mecanismo de acción del fármaco citado en el numeral anterior?
   a) Inhibe la síntesis de DNA girasa.
   b) Inhibe la síntesis de la pared bacteriana.
   c) Interfiere con la síntesis bacteriana del ácido tetrahidrofólico.
   d) Inhibe la subunidad 50S ribosómica.

3. Una mujer de 60 años de edad tiene diabetes mellitus de 20 años de evolución, además, tiene una enfermedad valvular cardiaca. Esta mujer es alérgica a la penicilina y será sometida a procedimientos dentales. ¿Cuál de los siguientes medicamentos debe utilizarse como profiláctico de la endocarditis en dicha paciente?
   a) Ampicilina.
   b) Dicloxacilina.
   c) Clindamicina.
   d) Tetraciclina.

4. Un hombre de 60 años de edad tiene insuficiencia renal crónica, está en tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria. Acude al servicio de urgencias con signos y síntomas de peritonitis, entre ellos dolor abdominal y fiebre. El examen del citoquímico de líquido de diálisis peritoneal confirma el diagnóstico. Se inicia manejo antibacteriano, 30 minutos después de la administración de la primera dosis de un medicamento, para entonces el paciente presenta una erupción macular roja que comprende cara, cuello, tronco, espalda y brazos. ¿Cuál de los siguientes fármacos es quizá el responsable de esta alteración?
   a) Ceftriaxona.
   b) Amikacina.
   c) Vancomicina.
   d) Imipenem.

5. Una mujer de 58 años de edad tiene cirrosis hepática secundaria a hepatitis C. Es llevada al servicio de urgencias por presentar encefalopatía hepática. El manejo de la paciente debe incluir un medicamento que esteriliza el intestino ya que la flora intestinal es responsable de esta alteración. ¿Cuál de los siguientes

antibióticos administrado por vía oral puede inactivar la flora intestinal?
a) Ampicilina.
b) Neomicina.
c) Eritromicina.
d) Penicilina V.

6. Un varón de 35 años de edad sufre de gastritis crónica con mala respuesta al tratamiento desde hace seis meses. El gastroenterólogo le realiza una endoscopia con toma de biopsia positiva a *Helicobacter pylori*. ¿Cuál de los siguientes antibióticos debe incluir en el manejo de dicho paciente?
a) Dicloxacilina.
b) Claritromicina.
c) Clindamicina.
d) Ampicilina.

7. Un niño de 10 años de edad es llevado al dentista porque sus dientes presentan una tonalidad amarilla. En el pasado el menor había recibido tratamiento con un antibiótico no especificado. ¿Cuál de los siguientes fármacos es quizá el responsable de esta alteración?
a) Ampicilina.
b) Amoxicilina.
c) Eritromicina.
d) Tetraciclina.

8. ¿Cuál de los siguientes antibióticos está relacionado con el llamado "síndrome del niño gris"?
a) Cloranfenicol.
b) Amikacina.
c) Eritromicina.
d) Vancomicina.

9. Una niña de 13 años de edad es llevada al servicio de urgencias con signos y síntomas de faringoamigdalitis, entre ellos fiebre y dolor de garganta. ¿Cuál de los siguientes antibióticos sería el de primera elección, suponiendo que la paciente es alérgica a las penicilinas?
a) Eritromicina.
b) Ampicilina.
c) Amoxicilina.
d) Clindamicina.

10. Un hombre de 60 años de edad cuenta con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis dos sesiones por semana. Acude al servicio de urgencias por presentar fiebre de tres días de evolución así como malestar general y disnea de pequeños esfuerzos. Se le realizan hemocultivos que demuestran *S. aureus* resistente a la meticilina. Ante la sospecha de una endocarditis se solicita un ecocardiograma que demuestra vegetaciones tricuspídeas compatibles con endocarditis. ¿Cuál de los siguientes antibióticos sería el más útil para el manejo del paciente?
a) Levofloxacina.
b) Vancomicina.
c) Ceftriaxona.
d) Imipenem.

Capítulo 29 Fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad producida por *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, descubierto en 1882 por Roberto Koch; por lo normal afecta de inicio a los pulmones, pero puede extenderse a otros órganos. La denominación "bacilo tuberculoso" incluye a dos especies, *M. tuberculosis* y *M. bovis*. Otras micobacterias a veces producen un cuadro clínico muy idéntico a la tuberculosis y los agentes etiológicos se identifican sólo por cultivo de los microorganismos. Algunos ejemplos son el complejo *M. avium-intracellulare, M. kansasii, M. fortuitum chelonae* y *M. scrofulatum*.

La tuberculosis tiene una distribución mundial, afecta a todas las edades, aunque su incidencia es mayor en los lugares cuyas condiciones sanitarias y socioeconómicas son deficientes. Un tercio de la población mundial está infectada con el bacilo de la tuberculosis. Cada año mueren cerca de tres millones de personas a causa de esta enfermedad y anualmente se presentan unos 10 a 12 millones de casos nuevos.

Para que una persona sana se contagie de la tuberculosis debe de haber un contacto frecuente, familiar o una convivencia con personas infectadas. Resulta muy poco común contagiarse de forma casual por un contacto esporádico en la calle o algún otro sitio. El contagio ocurre por vía respiratoria en alrededor de 90% de los casos mediante gotitas de bacilo expulsadas por individuos con tuberculosis pulmonar o laríngea durante los esfuerzos espiratorios como la tos, el canto o el estornudo (figura 29-1). En el porcentaje restante el contagio se hace por vía cutánea o digestiva.

Una vez que la bacteria entra en el pulmón se forma un granuloma que es la infección primaria de la tuberculosis, este proceso no produce síntomas y en 95% de los casos se recupera sólo sin más problema. La bacteria de la tuberculosis pasa así a una fase de inactividad encerrada en un granuloma. Si por cualquier motivo (otras infecciones, SIDA, cáncer, estrés, etc.) las defensas del cuerpo se debilitan, las bacterias son reactivadas y el individuo contrae la enfermedad.

Para que la enfermedad se establezca influyen varios factores: el número de bacilo en el inóculo, la virulencia del germen y la capacidad bactericida del macrófago.

El bacilo de Koch o *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo alcohol y acidorresistente, inmóvil, aerobio estricto, que crece a 37 y 38°C, pH neutro y nutrientes ricos en nitrógeno. Es inactivado con rayos ultravioleta y a temperaturas mayores de 60°C. Se emplea la tinción de Ziehl-Neelsen para su observación.

El tiempo de duplicación del bacilo tuberculoso es de casi 15 a 20 horas. Se caracteriza por tener una cubierta lipídica constituida por ácidos micólicos, la cual hace que, una vez teñida con ciertos colorantes derivados de anilinas, retenga esta coloración, a pesar de ser tratadas con un ácido y un alcohol, por lo que se denomina bacilo ácido-alcohol-resistente.

Tratamiento de la tuberculosis

El principal objetivo del tratamiento de la tuberculosis es curar a los enfermos y así evitar la transmisión de los

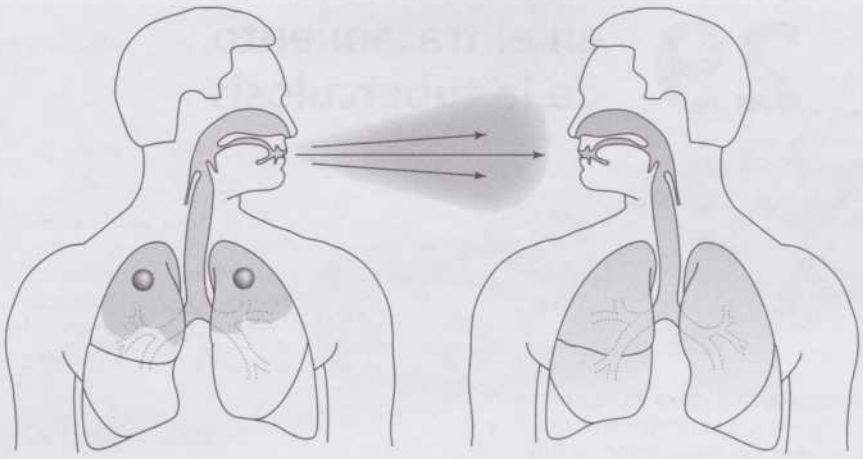

Figura 29-1. Transmisión de la tuberculosis. El enfermo tose y, junto con gotitas de saliva, expele el bacilo tuberculoso.

microorganismos a personas sanas. Se han desarrollado un gran número de antituberculosos específicos para el tratamiento de las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y las micobacterias atípicas.

Los objetivos del tratamiento son erradicar a los microorganismos de los diferentes ambientes en donde se encuentran en el huésped y prevenir la farmacorresistencia.

Los principios que rigen al tratamiento de la tuberculosis están basados en los siguientes elementos:

- Se utilizan múltiples fármacos por tiempo y frecuencia suficientes.
- Existen esquemas múltiples de tratamiento.
- La etapa inicial de cualquier esquema de tratamiento es crucial para la prevención de la farmacorresistencia.

Las razones para la administración de múltiples fármacos se deben, en primer lugar, para evitar el desarrollo de farmacorresistencia, en segundo lugar, porque los microorganismos dentro del hospedero se encuentran en diferentes ambientes (extracelular e intracelular), por lo que un medicamento será muy efectivo para un ambiente, pero quizá distinto para otro y, tercero, porque la carga bacilar disminuye rápidamente si se administran múltiples fármacos (cuadro 29-1).

Cuadro 29-1. Tratamiento primario acortado para la tuberculosis, bajo supervisión estricta.

Fase intensiva	**Dosis de lunes a sábado hasta completar 60 dosis-administración en una sola toma**	
Fármacos	**Dosis separadas**	**Combinación fija**
Rifampicina	600 mg	4 grageas de 150 mg
Isoniazida	300 mg	75 mg
Pirazinamida	1 500 a 2 000 mg	500 mg
Etambutol	1 200 mg	3 tabletas de 400 mg
Fase de sostén	**Intermitente tres veces por semana, lunes, miércoles y viernes hasta completar 45 días, administración en una sola toma**	
Fármacos	**Dosis separadas**	**Combinación fija**
Isoniazida	800 mg	4 cápsulas de 200 mg
Rifampicina	600 mg	150 mg

En personas cuyo peso es menor a 50 kg, las dosis se calculan según su peso y con fármacos en presentación separada.

Desde 1970 el tiempo de tratamiento se ha ido reduciendo de 18 a 9 meses y, hoy día, la duración mínima aceptable para el tratamiento de niños y adultos es de seis meses, esto ha sido posible como consecuencia del uso de la isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Los fármacos esenciales para el tratamiento de la tuberculosis en la actualidad incluyen: estreptomicina, isoniazida, etambutol, rifampicina y pirazinamida.

La isoniazida es la base de la mayor parte de los regímenes terapéuticos y la única empleada como profilaxis contra la infección inicial.

Estreptomicina

Farmacodinamia

Es un antibiótico del grupo aminoglucósido, derivado de *Streptomyces griseus*, es bactericida y eficaz contra los gérmenes extracelulares en multiplicación rápida. **Inhibe la respiración celular** y **síntesis de las proteínas** de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis*.

Farmacocinética

Se administra por **vía intramuscular**. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 30 minutos. Su distribución ocurre en todos los tejidos del organismo, atraviesa la placenta. Su vida media es de 2 a 3 horas. No se metaboliza y es eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es empleada para el **tratamiento de la tuberculosis pulmonar** en combinación con otros fármacos. La dosis que se aconseja en niños es de 20 a 40 mg/kg/día, en adultos 15 mg/kg/día, máximo 1 g. El fármaco se presenta en ampolletas de 1 g.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios comunes del medicamento son dolor e inflamación en el sitio de la aplicación, así como diarrea y cefalea. Su efecto colateral más importante es la **ototoxicidad**, en ocasiones también se ha observado **nefrotoxicidad**.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al compuesto.

Isoniazida

Es el bactericida más utilizado y actúa sobre la población extracelular e intracelular. **Se usa como base en casi todos los esquemas del tratamiento de la tuberculosis.** Es un análogo de la piridoxina (vitamina B_6).

Farmacodinamia

Interfiere con la división celular al impedir la síntesis del ácido micólico fundamental para la reconstrucción de la membrana celular.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral y se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas una hora después. Se distribuye en todos los tejidos del organismo; atraviesa la placenta y la leche materna. Su vida media es de 2 a 5 horas. Es metabolizada en el hígado, **inhibe el metabolismo de otros medicamentos, en especial la difenilhidantoína** y es eliminada en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se usa en el tratamiento de la **tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar** en combinación con otros medicamentos. Es utilizada en solitario en la **profilaxis de la tuberculosis**.

La dosis administrada en los niños es de 10 a 15 mg/kg/día, en adultos una dosis de 5 mg/kg/día, la dosis máxima es de 300 mg al día en dosis única. La isoniazida se presenta en tabletas de 100 mg. Otras presentaciones: grageas, granulado.

Reacciones adversas

Las reacciones más frecuentes son alteraciones gastrointestinales, erupción cutánea, visión borrosa, fiebre, alteraciones hematológicas, **hepatotoxicidad** y **neuropatía periférica**; esta última puede evitarse con la administración profiláctica de **piridoxina**.

Contraindicaciones

No es recomendable su uso en caso de hipersensibilidad, trastornos convulsivos, alcoholismo y daño hepático.

Etambutol

Farmacodinamia

Bacteriostático que actúa sobre la población extracelular. Se desconoce su mecanismo exacto de acción.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. En el tubo digestivo es absorbido entre 75 y 80%. Las concentraciones plasmáticas

máximas se alcanzan después de 2 a 4 horas. Es metabolizado de forma parcial en el hígado y eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza en combinación con otros fármacos para el **tratamiento de la tuberculosis**. La dosis empleada es de 15 a 25 mg/kg/día en dosis única. Tanto en niños como en adultos, la dosis máxima es de 2.5 g al día. El etambutol está disponible en tabletas de 400 mg. Otras presentaciones: grageas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con la administración del etambutol son síntomas gastrointestinales, cefalea, vértigo, confusión mental y alucinaciones. El efecto adverso más grave es la **neuritis óptica** que se manifiesta por la pérdida de la visión y pérdida de la capacidad para discriminar los colores, en especial rojo y verde.

Contraindicaciones

No se debe administrar en sujetos con **neuritis óptica** y en caso de hipersensibilidad al compuesto.

Rifampicina

Farmacodinamia

Bactericida que **actúa sobre la población extracelular e intracelular, inhibiendo la síntesis del ácido ribonucleico** al interferir con la función de la enzima indispensable para su duplicación y formación de proteínas bacterianas.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral. Se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 2 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 90%. Es metabolizada en hígadó y eliminada en bilis, orina y leche materna.

La rifampicina **induce las enzimas microsómicas** hepáticas y puede disminuir los efectos de otros fármacos incluyendo **anticoagulantes**, **anticonvulsivos**, **esteroides** y **anticonceptivos**.

Indicación, dosis y presentación

Útil para el **tratamiento de la tuberculosis** en combinación con otros medicamentos. La dosis recomendada en niños es de 10 a 20 mg/kg/día, en adultos una dosis de 10 mg/kg/día y la dosis máxima es de 600 mg. La rifampicina se presenta en cápsulas de 300 mg. Otras presentaciones: grageas, granulado, suspensión.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con la administración del medicamento son alteraciones gastrointestinales, **coloración rojiza o anaranjada** de orina, heces, saliva y sudor; dificultad para respirar, ulceración de boca y de lengua, erupción cutánea, micosis bucal, **hepatotoxicidad**, hepatitis y alteraciones hematológicas.

Contraindicaciones

No administre en caso de insuficiencia hepática o renal, alcoholismo e hipersensibilidad.

Pirazinamida

Sintetizada en 1952, es derivada del ácido nicotínico, actúa por lo regular sobre bacilos tuberculosos extracelulares.

Farmacodinamia

No se conoce aún su mecanismo de acción.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral. Se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 2 horas. Su vida media es de 10 a 16 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada en orina.

Indicación, dosis y presentación

Se emplea para el **tratamiento de la tuberculosis**. La dosis que se administra en niños es de 20 a 40 mg/kg/día, en adultos es de 15 a 30 mg/kg/día, la dosis máxima es de 2 g. Está disponible en tabletas de 500 mg. Otras presentaciones: grageas, comprimidos recubiertos.

Reacciones adversas

Entre las reacciones adversas están la **hepatotoxicidad**, **hiperuricemia** que puede terminar en gota, artralgias y alteraciones gastrointestinales.

Contraindicaciones

Se contraindica sólo en caso de hipersensibilidad al compuesto.

Cabe decir que el tratamiento de la tuberculosis se distingue en primario acortado y retratamiento, se administra en cualquier fase de la enfermedad.

Los tratamientos deben ser vigilados de una manera estricta, ya que la supervisión respecto a la ingesta de

fármacos es el único procedimiento que ofrece completa seguridad y asegura la curación.

Cuando los pacientes no pueden tomar pirazinamida o presentan resistencia, de forma alternativa es factible emplear isoniazida, rifampicina y etambutol.

En este caso el tratamiento dura nueve meses, los tres fármacos son administrados durante dos meses y se continúa con isoniazida y rifampicina durante siete meses más.

Sin embargo, cuando los pacientes presentan intolerancia a la isoniazida o cuando los microorganismos son resistentes al fármaco, de modo alternativo se utilizan rifampicina, etambutol y pirazinamida durante seis meses. También pueden utilizarse rifampicina y etambutol durante 12 meses.

Autoevaluación

1. Un hombre de 42 años de edad se encuentra en tratamiento por tuberculosis desde hace dos meses. Acude a consulta de oftalmologia quejándose de disminución de la agudeza visual y pérdida de la capacidad para discriminar los colores. El oftalmólogo sospecha que esta alteración se debe a una reacción adversa de un medicamento. ¿Cuál puede ser?
   a) Isoniazida.
   b) Rifampicina.
   c) Pirazinamida.
   d) Etambutol.

2. Una mujer de 40 años de edad es enviada al servicio de reumatología para valoración por presentar artritis y artralgias. Los exámenes de laboratorio demuestran elevación de ácido úrico. Dicha paciente está recibiendo tratamiento por tuberculosis desde hace dos meses. La causa más probable de este cuadro es por el uso de:
   a) Pirazinamida.
   b) Isoniazida.
   c) Etambutol.
   d) Rifampicina.

3. Un misionero canadiense acude a su médico familiar, está preocupado porque tiene poco de haber estado en Brasil y visitó una prisión en la cual tres de los prisioneros tienen tuberculosis. El médico realiza un derivado proteico purificado (PPD) y el resultado es negativo, pero le recomienda un tratamiento contra la tuberculosis. ¿Cuál de los siguientes fármacos está indicado para la profilaxis de la tuberculosis en los pacientes adultos expuestos?
   a) Etambutol.
   b) Rifampicina.
   c) Isoniazida.
   d) Pirazinamida.

4. ¿Cuál de los siguientes medicamentos debe administrarse concomitante con la vitamina B_6 para prevenir neuropatía en sujetos que están en tratamiento por tuberculosis?
   a) Estreptomicina.
   b) Isoniazida.
   c) Pirazinamida.
   d) Etambutol.

5. ¿Cuál de los siguientes fármacos pondría a un paciente en riesgo de un episodio tromboembólico si es utilizado junto con un anticoagulante oral?
   a) Isoniazida.
   b) Rifampicina.
   c) Etambutol.
   d) Estreptomicina.

6. Un varón, campesino, de 28 años de edad, es enviado al servicio de neumología para valoración pues desde hace tres semanas sufre de fiebre, diaforesis de predominio nocturno, así como pérdida de peso. La radiografía de tórax demuestra infiltrados en los lóbulos superiores. Ante la sospecha de tuberculosis pulmonar el neumólogo decide iniciar tratamiento antituberculosis. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?
   a) Todo paciente con tuberculosis pulmonar debe recibir tratamiento al menos por 12 meses.
   b) Se debe iniciar tratamiento combinado con cuatro fármacos antituberculosis.
   c) El etambutol es un medicamento muy hepatotóxico.
   d) La estreptomicina induce las enzimas hepáticas, lo que aumenta el metabolismo de otros fármacos.

7. ¿Cuál de los siguientes medicamentos administrado en conjunto con la difenilhidantoína inhibiría su metabolismo?
   a) Isoniazida.
   b) Rifampicina.
   c) Etambutol.
   d) Estreptomicina.

8. La coloración anaranjada o rojiza de los líquidos corporales es una de las reacciones adversas relacionada con el uso de:
   a) Pirazinamida.
   b) Etambutol.
   c) Rifampicina.
   d) Estreptomicina.

9. ¿Cuál de los siguientes efectos colaterales está relacionado con el uso de estreptomicina?
   a) Ototoxicidad.
   b) Hepatitis.
   c) Neuropatía periférica.
   d) Disminución de la agudeza visual.

10. ¿Cuál de los siguientes constituye una contraindicación para administrar isoniazida?
    a) Glaucoma.
    b) Insuficiencia renal crónica.
    c) Hepatitis.
    d) Insuficiencia cardiaca.

Sección VIII Temas especiales

CONTENIDO

Capítulo

30 Fármacos utilizados en el tratamiento del asma
31 Anestésicos locales
32 Vitaminas como agentes terapéuticos
33 Fármacos utilizados en los trastornos de la hemostasia
34 Fármacos utilizados en el trabajo de parto
35 Fármacos antineoplásicos
36 Anestésicos generales

Capítulo 30 Fármacos utilizados en el tratamiento del asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se manifiesta como una obstrucción bronquial reversible en respuesta a diferentes estímulos. La inflamación crónica está relacionada con la hiperreactividad de la vía respiratoria que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, sobre todo en la noche o la madrugada.

El asma es un problema de salud pública a nivel mundial, está considerada como la principal causa de ausencia en el trabajo en muchos países, incluyendo Australia, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos. Afecta a gente de todas las edades, es más frecuente entre los 5 y 10 años de edad. Se estima que más de 300 millones de individuos padecen la enfermedad y ocurren alrededor de 250 000 muertes por año.

Hasta el día de hoy se desconocen los aspectos etiológicos del asma; sin embargo, algunos de los factores que influyen en incrementar el riesgo para este padecimiento pueden ser divididos en dos grandes grupos:

1. Los que causan el desarrollo del asma; en este grupo entran los factores del huésped.
2. Los que disparan los síntomas del asma; aquí quedan comprendidos los aspectos ambientales.

Entre los factores del huésped están la obesidad, el género del individuo y alguna predisposición genética (atopia o hiperactividad de las vías respiratorias).

Entre los aspectos ambientales quedan la exposición a alergenos (gatos, perros, cucarachas, colchones, alfombras, pólenes, etc.), ciertos contaminantes, ejercicio, infección viral del tracto respiratorio superior, contaminación ambiental, humo de tabaco, uso de ciertos medicamentos y dieta.

Mecanismo del asma

El tratamiento del asma depende de manera básica de la comprensión de la patogénesis del trastorno.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que involucra varias células inflamatorias y múltiples mediadores que resultan en cambios fisiopatológicos característicos. La inflamación afecta todas las vías respiratorias, incluyendo el tracto superior y la nariz, el efecto fisiológico es más pronunciado en los bronquios de tamaño mediano.

Las células inflamatorias más importantes involucradas en el asma son mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, células dendríticas, macrófagos y neutrófilos.

El ataque asmático agudo se caracteriza de manera primordial por activación de los mastocitos, debido a la interacción de los alergenos con los anticuerpos IgE sobre la superficie de la membrana, lo que ocasiona aumento del número de eosinófilos activados, incremento del número de receptores de células T. Todo ello conduce a la liberación de diversos mediadores almacenados, como histamina, leucotrienos (LTD4, LTC4), prostaglandinas A_2 y la síntesis y liberación de otros mediadores (entre estos últimos están IL-4, IL-5, IL-13, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa]).

Alrededor de 100 diferentes mediadores son ahora reconocidos como responsables de mediar la compleja respuesta inflamatoria en las vías respiratorias. Además de la respuesta inflamatoria, hay cambios estructurales característicos, a menudo descritos como remodelamiento de la vía aérea en sujetos con asma. Entre los cambios estructurales cabe mencionar fibrosis subepitelial, aumento en la proliferación de vasos sanguíneos, hipersecreción de la mucosa y contracción del músculo liso de la vía respiratoria.

Algunos de estos cambios están relacionados con la severidad de la enfermedad y pueden resultar en un relativo estrechamiento irreversible de las vías aéreas. El estrechamiento de la vía aérea es el camino común final que lleva a los síntomas y cambios fisiológicos en el asma.

La hiperreactividad es la anormalidad funcional característica del asma, da como resultado estrechamiento de la vía aérea, esto lleva a obstrucción variable del flujo aéreo y a síntomas intermitentes. Esta hiperreactividad está unida a inflamación de la vía respiratoria, aunque es hasta cierto punto reversible con tratamiento.

Clasificación del asma

Muchos intentos se han hecho para clasificar el asma de acuerdo con la etiología, en particular sobre lo referente a los agentes sensibilizadores. Sin embargo, tales clasificaciones son limitadas debido a que existen pacientes en quienes no es posible identificar una causa específica de su asma.

GINA (Guías Internacionales) subdividió el asma por su severidad, tomando como base el nivel de síntomas, limitación del flujo aéreo y la variabilidad de la función pulmonar en cuatro categorías: **leve intermitente**, **leve persistente**, **moderada persistente** y **severa persistente** (cuadro 30-1). Esta clasificación es útil para decisiones de tratamiento en la valoración inicial del paciente.

Diagnóstico

Un buen diagnóstico es esencial para que el tratamiento pueda ser iniciado; por lo general, el diagnóstico del asma se basa en la presencia de síntomas característicos como episodios de disnea, sibilancias, tos y de opresión torácica.

En la exacerbación, las sibilancias quizá estén ausentes debido a la disminución del flujo aéreo de ventilación. Sin embargo, en este estado otros signos reflejan la exacerbación y severidad, como son cianosis, dificultad para el habla, taquicardia, tórax hiperinsuflado y uso de músculos accesorios de la respiración.

La medición de la función pulmonar y en particular la demostración de reversibilidad de las anormalidades funcionales del pulmón, permiten asegurar un diagnóstico preciso.

Esta medición de la función pulmonar suministra una valoración de la severidad de la limitación del flujo respiratorio de su reversibilidad y de su variabilidad, además de que confirma el diagnóstico del asma.

Varios métodos están disponibles para valorar la limitación del flujo respiratorio, pero dos han ganado mucha aceptación por ser usados en pacientes desde los cinco años de edad; se trata de la **espirometría** y la **medición del pico espiratorio de flujo** (PEF).

Cuadro 30-1. Clasificación del asma de acuerdo con las Guías Internacionales (GINA)

Gravedad	Síntomas	Síntomas nocturnos	Función respiratoria
Leve intermitente	< 1 vez a la semana. Asintomático y PEF normal entre ataques	< 2 veces al mes	VEF_1 o PEF mayor o igual a 80% estimado. Variabilidad < 20%
Leve persistente	> 1 vez a la semana, pero < 1 vez al día	> 2 veces al mes	VEF_1 o PEF mayor o igual a 80% estimado. Variabilidad 20 a 30%
Moderada persistente	Diarios. Los ataques afectan la actividad	> 1 vez a la semana	VEF_1 o PEF semanal 60 a 80% estimado. Variabilidad > 30%
Severa persistente	Todos los días. Actividad física limitada	Frecuentes	Igual o mayor a 60% estimado. Variabilidad > 30%

Abreviaturas: VEF_1, flujo espiratorio forzado del primer segundo; PEF, pico espiratorio de flujo.

La espirometría es la prueba diagnóstica más efectiva y muestra el grado de obstrucción de los bronquios. Evalúa el flujo espiratorio forzado del primer segundo (VEF_1), la capacidad forzada (FVC) y la relación de ambos (VEF_1/FVC). El grado de reversibilidad en el VEF_1 que indica un diagnóstico de asma es por lo general mayor o igual de 12% (mayor o igual a 200 ml) del valor prebroncodilatador.

Por otra parte, el PEF es una prueba sencilla de función pulmonar que permite evaluar la evolución del asma.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es **alcanzar** y **mantener** el control clínico; por tanto, consiste en aplicar broncodilatadores para el control de los síntomas y antiinflamatorios para profilaxis.

Medicamentos utilizados en el tratamiento del asma

Desde el punto de vista clínico, los fármacos utilizados en el asma pueden ser clasificados en **controladores** y **aliviadores** (rescatadores).

Controladores

Son medicamentos que se toman a diario y en un tratamiento a largo plazo para mantener el asma bajo control clínico, por lo regular a través de sus efectos antiinflamatorios. Incluyen glucocorticoides inhalados y sistémicos, modificadores de leucotrienos, agonista β_2 de acción prolongada, cromonas y metilxantinas.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides están considerados como los fármacos de primera línea en el tratamiento del asma persistente y en las crisis agudas. La vía común para utilizarlos es la inhalación; sin embargo, en caso de crisis se recomienda la vía sistémica. Este tipo de fármacos se clasifican de la siguiente manera:

- **Glucocorticoides inhalados** (incluyen a la beclometasona, budesonida, fluticasona).
- **Glucocorticoides orales** (el más empleado es la prednisona).
- **Glucocorticoides intravenosos** (entre los más utilizados están metilprednisolona e hidrocortisona).

Beclometasona

Fármaco de primera línea utilizado en el tratamiento del asma persistente. Es un glucocorticoide sintético activo por inhalación.

Farmacodinamia

Actúa de modo directo en la mucosa bronquial, **inhibe la acción de la fosfolipasa A_2 y, por tanto, inhibe la producción y liberación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, con lo que evita el proceso inflamatorio**.

Farmacocinética

Se administra por vía inhalatoria, después de la inhalación es absorbida a través de la mucosa nasal, tiene una vida media de 30 minutos, se une a proteínas plasmáticas en 87%. Su metabolización es rápida en el hígado en metabolitos inactivos o poco activos. Es eliminada por orina y heces en forma de metabolitos inactivos.

Indicación, dosis y presentación

La beclometasona se usa como **medicamento controlador en asma**. La dosis recomendada es de una inhalación cada 8 o 12 horas. Su presentación es en frasco dispositivo inhalador con 200 dosis de 100 mcg/aspiración y con 200 dosis de 250 mcg/aspiración. No se recomienda aplicar una dosis superior a 840 mcg/día.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales frecuentes informados después de la inhalación de la beclometasona incluyen **irritación nasal** y **sequedad de la nariz**. Pudieran presentarse candidiasis oral y faríngea, disfonía, tos por irritación faríngea.

Contraindicaciones

La beclometasona está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Budesonida

Glucocorticoide con un potente efecto antiinflamatorio local.

Farmacodinamia

Inhibe la liberación de mediadores de la inflamación y la respuesta inmune mediada por citocinas.

Farmacocinética

La budesonida se administra por vía inhalatoria, su vida media es de 2 a 3 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 85 a 90%. Es metabolizada en hígado y los metabolitos son eliminados a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza como **fármaco controlador en asma**. La dosis recomendada es de una inhalación cada 12 horas. Se presenta en frasco dosificador con 200 dosis de 100 mcg por dosis y frasco dosificador con 200 dosis de 200 mcg por dosis. Otras presentaciones: cápsulas de liberación prolongada.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales más frecuentes informados en los estudios clínicos son síntomas locales como **resequedad de la nariz** y **estornudos**. En ocasiones se presenta infección orofaríngea por cándida, disfonía y tos por la irritación de la garganta.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Fluticasona

Es un glucocorticoide con potente efecto antiinflamatorio, antialérgico y antiproliferativo.

Farmacodinamia

Actúa **inhibiendo la producción, liberación de leucotrienos** y **citocinas inflamatorias**.

Farmacocinética

La fluticasona se administra por vía inhalatoria, su vida media es de 2 a 3 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 85 a 90%. Es metabolizada en hígado y eliminada a través de las heces.

Indicación, dosis y presentación

Indicada como **fármaco controlador del asma**. La dosis recomendada es de una inhalación cada 12 horas.

El medicamento está disponible en frasco presurizado con 60 y 120 dosis de 50 µg por dosis y también frasco presurizado de 60 a 120 dosis con 250 µg por dosis. Otras presentaciones: crema.

Reacciones adversas

Su uso está relacionado con **candidiasis bucal** y **faríngea**, disfonía o irritación de garganta.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Prednisona

La prednisona es un fármaco sintético que por lo regular tiene un efecto glucocorticoide.

Farmacodinamia

Inhibe la inflamación y las **respuestas inmunológicas**, atraviesa la membrana celular y se une con alta afinidad con los receptores citoplasmáticos, la activación de estos receptores induce la transcripción y síntesis de proteínas específicas y en consecuencia reduce la inflamación y produce una respuesta inmunosupresora.

Farmacocinética

La prednisona se administra por vía oral, su absorción es con rapidez en el tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 1 a 2 horas. Se une de forma amplia a las proteínas plasmáticas en especial a la albúmina. Su vida media es de 2 a 4 horas. Es metabolizada en el hígado y más de 90% excretada en orina.

Indicación, dosis y presentación

Utilizada en **asma severo persistente** y en **tratamiento del asma de difícil control**. La dosis recomendada es de 0.2 a 0.5 mg/kg/día en una sola toma por 7 a 14 días. La prednisona se presenta en tabletas de 5, 20 y 50 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias están relacionadas con la dosis y la duración del tratamiento. En dosis altas y por tiempos prolongados llega a ocurrir **retraso en el crecimiento en niños**, **osteoporosis**, **hipertensión**, hiperglucemia, gastritis e **inmunosupresión**.

Contraindicaciones

Está contraindicada en presencia de **micosis sistémica, tuberculosis activa** e hipersensibilidad.

Glucocorticoides intravenosos

Están indicados en el control de las **crisis asmáticas**. Los más utilizados son metilprednisolona por vía intravenosa a dosis de 1 mg/kg cada 6 horas y la hidrocortisona a dosis de 50 a 100 mg/kg al día, la dosis total diaria por lo general no excede de 1 g.

Modificadores de los leucotrienos

Los leucotrienos se forman por la acción de la 5-lipooxigenasa sobre el ácido araquidónico y son sintetizados por varias células que participan en la inflamación respiratoria: eosinófilos, mastocitos, macrófagos y basófilos.

Los modificadores de los leucotrienos son **antagonistas competitivos de leucotrienos**, en especial de los **receptores CYALT1 (leucotrieno de cisteinilo)** localizados en el músculo liso, leucocitos, linfocitos, eosinófilos y monocitos de las vías respiratorias. Mediante tal mecanismo estos fármacos inhiben la formación, liberación y actividad de los mediadores químicos de la inflamación. Tienen un efecto pequeño y variable como broncodilatadores, reducen los síntomas de la tos, mejoran la función pulmonar, reducen la inflamación y las exacerbaciones.

Los medicamentos que tienen la capacidad de inhibir la síntesis de leucotrienos son: **montelukast**, **pranlukast** y **zafirlukast**. No deben consumirse solos como controladores, sino añadirse a los glucocorticoides inhalados para así disminuir la dosis de éstos.

Montelukast

Montelukast es el prototipo del grupo de los modificadores de los leucotrienos; es un antagonista de los leucotrienos y se le administra por vía oral en la profilaxis y tratamiento crónico del asma.

Farmacodinamia

Inhibe de manera específica los receptores de cisteinilo-leucotrienos y, por tanto, bloquea la broncoconstricción, secreción mucosa, aumento de la permeabilidad e infiltración de eosinófilos.

Farmacocinética

El montelukast es administrado por vía oral, se absorbe con rapidez en el tubo digestivo, y las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 3 a 4 horas. Se une con las proteínas plasmáticas en 99%, su vida media es de 3 a 6 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado a través de la bilis.

Indicación, dosis y presentación

El montelukast se utiliza como terapia **adicional del asma leve persistente** en pacientes no controlados con corticoides o β-agonistas. La dosis utilizada es de 10 mg una vez al día. El fármaco se presenta en tabletas de 10 mg.

Reacciones adversas

En general el montelukast es bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentes son **cefaleas** y dolor abdominal.

Contraindicaciones

El montelukast está contraindicado en sujetos con hipersensibilidad al fármaco.

Agonistas β_2 de acción prolongada

Los agonistas β_2 de acción prolongada son más efectivos cuando se les combina con glucocorticoides inhalados, este tratamiento es el preferido cuando dosis medias de glucocorticoides inhalados han fallado. Añadir un agonista β_2 inhalado de acción prolongada alivia los síntomas, disminuye el asma nocturna, mejora la función pulmonar y baja el uso de agonista β_2 de acción rápida.

Estos medicamentos pueden ser administrados por varias vías. La más empleada es la inhalatoria debido a que da un mayor resultado local en el músculo liso de las vías respiratorias y produce menor toxicidad sistémica. Los más utilizados son **salmeterol** y **formoterol**, pero es importante subrayar que no deben ser usados como monoterapia en asma, ya que carecen de acción sobre la inflamación de la vía aérea.

Farmacodinamia

El salmeterol y el formoterol son potentes **agonistas β_2 selectivos**, producen relajación del músculo liso bronquial por activación de la adenilato-ciclasa que aumenta la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), inhiben la liberación de los mediadores de la célula cebada, disminuyen la permeabilidad vascular y aumentan la aclaración mucociliar.

Farmacocinética

Después de su administración por inhalación el formoterol es absorbido con rapidez y las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 15 minutos. Se une a las proteínas plasmáticas en 50%, su vida media es de 8 horas. Su metabolización tiene lugar en el hígado, y la porción del fármaco que no se metaboliza es de entre 8 y 13%, misma que es eliminada por vía renal. En cuanto al salmeterol, su vida media es de 12 horas, es metabolizado en hígado y el resto excretado por vía renal.

Indicación, dosis y presentación

Son muy eficaces en la **profilaxis del asma**. Se utilizan como **coadyuvantes a glucocorticoide inhalado en el tratamiento de asma persistente**. La dosis recomendada de formoterol es una inhalación de 6 a 12 mcg cada 12 o 24 horas. Su presentación es en frasco dosificador con 60 dosis de 6 mcg por dosis. En cuanto al salmeterol, la dosis recomendada es de una inhalación de 100 a 200 mcg por día. Se presenta en dispositivo con 60 dosis de 25 mcg cada dosis.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias más frecuentes relacionadas con su uso son **nerviosismo**, **temblor**, **taquicardia**, calambres musculares e hipocalcemia.

Contraindicaciones

Está contraindicado en casos de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca grave e hipersensibilidad.

Cromonas

Conocidos también como **"estabilizadores de los mastocitos"**, son medicamentos usados como profilácticos en el asma y del broncospasmo inducido por el ejercicio.

Su empleo crónico disminuye de manera ligera la reactividad bronquial. No poseen efecto sobre el tono del músculo liso de las vías respiratorias y no pueden revertir el broncospasmo asmático. Entre los estabilizadores de los mastocitos están el **cromoglicato de sodio** y el **nedocromil**.

Farmacodinamia

Actúan **inhibiendo la liberación de mediadores alérgicos e inflamatorios de los mastocitos, incluyendo citocinas, leucotrienos e histamina**. Estas actividades suelen deberse a la inhibición de los canales de cloruro.

Farmacocinética

Son mal absorbidos por vía oral, por lo que se deben aplicar por inhalación.

Indicación, dosis y presentación

Son utilizados como **profilácticos antes de ejercicio** o antes de una exposición inevitable a un alergeno. El cromoglicato de sodio también se encuentra disponible en fórmulas para reducir los síntomas de rinitis y conjuntivitis alérgica.

El cromoglicato de sodio se presenta en dispositivo con 200 dosis de 800 mcg por aspiración y el nedocromil es presentado en dispositivo con 112 dosis medias de 1.75 mg por inhalación.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales que se presentan en el sitio de aplicación son **irritación de garganta**, tos y boca seca.

Contraindicaciones

Están contraindicados en hipersensibilidad.

Metilxantinas

Son fármacos que producen relajación directa del músculo liso bronquial. **Inhiben la fosfodiesterasa, una enzima que degrada al AMPc**. A este grupo pertenecen la teofilina que se administra por vía oral y la aminofilina que es aplicada vía intravenosa.

Teofilina

Metilxantina relacionada con la cafeína. Es un broncodilatador muy eficaz y cuando es administrado a dosis baja tiene un modesto efecto antiinflamatorio.

Farmacodinamia

Relaja la musculatura lisa de los bronquios. **Inhibe la fosfodiesterasa ocasionando un incremento en la concentración de AMPc**.

Farmacocinética

No es activada por vía inhalada y, en consecuencia, el fármaco se administra por vía oral. Es absorbido de forma lenta en el tracto gastrointestinal, se une a proteínas plasmáticas en casi 60% y tiene una vida media de 7.7 horas. Su metabolización tiene lugar en el hígado y los metabolitos son excretados por la orina. El metabolismo de la teofilina depende de la edad, la vida media del fármaco es mucho menor en niños que en adultos.

Indicación, dosis y presentación

Es utilizada como **coadyuvante con glucocorticoide inhalado en el tratamiento del asma persistente** y en especial con síntomas nocturnos. Se debe usar sólo cuando existe manera de medir sus concentraciones. La dosis utilizada es de 3 a 5 mg/kg/día en una sola toma o cada 12 horas. Está disponible en cápsulas de liberación prolongada de 100, 200 y 400 mg. Otras presentaciones: jarabe, solución.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias están relacionadas con sus concentraciones plasmáticas, la más frecuente es **insomnio**. Otros efectos informados son taquicardia, náuseas, vómito, cefalea, convulsiones, hiperglucemia, hipocalcemia, úlcera péptica.

Contraindicaciones

Está contraindicada en sujetos con isquemia, insuficiencia cardiaca grave, úlcera péptica y reflujo gastroesofágico.

Medicamentos aliviadores (rescatadores)

Son fármacos empleados por necesidad, ya que actúan con rapidez al revertir la broncoconstricción y aliviar los síntomas. Incluyen agonistas β_2 inhalados de acción corta y anticolinérgicos inhalados de acción corta.

Agonistas β_2 inhalados de acción corta

Son los medicamentos de **elección para aliviar el broncospasmo** en las exacerbaciones agudas del asma y para el **pretratamiento de broncoconstricción inducida por el ejercicio**. Deben ser usados por razón necesaria a dosis baja y con mínima frecuencia. El prototipo es el salbutamol.

Salbutamol

Es un agonista β_2 adrenérgico de efecto rápido utilizado para el alivio del **broncospasmo en asmáticos**.

Farmacodinamia

Estimula los receptores β_2 adrenérgicos que se localizan en el músculo liso bronquial, causando activación del adenilato-ciclasa que incrementa la producción del AMPc, lo que causa relajación del músculo liso bronquial.

Farmacocinética

Por lo general es administrado por inhalación, se une a las proteínas plasmáticas en 10%. Su vida media es de 4 a 6 horas. Es metabolizado en hígado en forma parcial a sulfato fenólico, el cual es inactivo y se excreta en orina, una menor proporción en heces.

Indicación, dosis y presentación

El salbutamol está indicado en **asma aguda, premedicación en broncospasmo inducido por ejercicio**. La dosis recomendada es una inhalación de 100 o 200 mcg cada 6 u 8 horas. Es presentado en dispositivo inhalador con 200 dosis y cada dosis proporciona 100 mcg. Otras presentaciones son solución inyectable.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más comunes del medicamento incluyen **agitación**, **temblor**, **nerviosismo**, **taquicardia**, hipocalcemia y cefalea.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca grave e hipertiroidismo.

Anticolinérgicos

Son broncodilatadores eficaces, inhiben de manera competitiva el efecto de la acetilcolina en los receptores muscarínicos y pueden bloquear de modo eficaz la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y el aumento en la secreción de moco que se presenta en respuesta a la actividad vagal. Este grupo está conformado por **bromuro de ipratropio**, **tiotropio** y **atropina**.

Bromuro de ipratropio

Es el representante de los anticolinérgicos, es un derivado sintético de la atropina, no posee efectos antiinflamatorios. En asociación con broncodilatador β_2 adrenérgico, es muy eficaz en las exacerbaciones del asma.

Farmacodinamia

Antagoniza de forma competitiva los efectos de la acetilcolina mediante el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos e inhibe la broncoconstricción mediada por la acetilcolina.

Farmacocinética

Puede ser administrado por inhalación oral o por aplicación intranasal, después de su inhalación oral es absorbido muy poco por los pulmones o por el tracto digestivo. Su vida media es de 2 horas. Es metabolizado en el hígado y eliminado sin cambio por la orina.

Indicación, dosis y presentación

El bromuro de ipratropio está indicado en el **tratamiento y prevención de broncospasmo**, así como en el tratamiento adyuvante del asma en combinación con otros broncodilatadores. La dosis recomendada en adultos es de dos pulverizaciones (18 mcg/pulverización) cuatro veces al día. El fármaco es presentado en aerosol, un inhalador de 300 dosis de 18 mcg/aspiración.

Reacciones adversas

La **tos** es el efecto colateral más frecuente. Otros efectos informados incluyen irritación de la garganta, ronquera, disgeusia, náuseas y molestias gástricas.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia a atropina, bromuros o en caso de hipersensibilidad.

Autoevaluación

1. Una mujer de 22 años de edad con asma de larga evolución es llevada a la sala de urgencias por signos y síntomas de crisis asmática aguda, entre ellos, cianosis de instauración brusca, sudación profusa y gran aumento del trabajo respiratorio. ¿Cuál de los siguientes es un agente de elección para tratar la broncoconstricción en este caso?
   a) Teofilina.
   b) Salbutamol.
   c) Nedocromil.
   d) Montelukast.
2. ¿Cuál de las siguientes descripciones corresponde al mecanismo del bromuro de ipratropio?
   a) Bloquea los receptores colinérgicos muscarínicos a nivel pulmonar.
   b) Inhibe los receptores de leucotrienos.
   c) Disminuye la activación de los mastocitos.
   d) Presenta una acción central para disminuir la liberación vagal de acetilcolina.
3. ¿Cuál de las siguientes características corresponde a un fármaco con su acción correcta, que es utilizado clínicamente en el tratamiento del asma?
   a) Montelukast: inhibe los receptores pulmonares de acetilcolina.
   b) Salbutamol: inhibe los receptores de cisteinilo-leucotrienos.
   c) Teofilina: inhibe la fosfodiesterasa e incrementa la concentración de cAMP.
   d) Nedocromil: estimula los receptores β_2 adrenérgicos.
4. ¿Cuál de los siguientes fármacos requiere medición de sus concentraciones plasmáticas?
   a) Salmeterol.
   b) Fluticasona.
   c) Montelukast.
   d) Teofilina.
5. Un varón de 24 años de edad en tratamiento por asma desde hace seis años, acude al servicio de urgencias y se queja de dificultad respiratoria, sibilancias, opresión torácica. La auscultación de los campos pulmonares revela disminución del murmullo vesicular. ¿Cuál de los siguientes medicamentos sería útil por vía intravenosa para el manejo del paciente?
   a) Hidrocortisona.
   b) Formoterol.
   c) Teofilina.
   d) Montelukast.
6. ¿Cuál de los siguientes medicamentos se administra sólo por vía oral en el tratamiento del asma debido a que no es activo por vía inhalada?
   a) Salmeterol.
   b) Fluticasona.
   c) Teofilina.
   d) Salbutamol.
7. Un varón de 18 años de edad acude a consulta de alergología quejándose de tos, dificultad respiratoria y opresión torácica después de jugar fútbol en las últimas dos semanas, pues estos síntomas empiezan a interferir con su actividad física. ¿Cuál de los siguientes medicamentos se utiliza como profiláctico en el asma inducida por el ejercicio?
   a) Prednisona.
   b) Hidrocortisona.
   c) Montelukast.
   d) Cromoglicato de sodio.
8. ¿Cuál de los siguientes corresponde al mecanismo de acción del fármaco mencionado en el numeral anterior?
   a) Actúa como agonista de los receptores β_2 adrenérgico.
   b) Inhibe la fosfodiesterasa.
   c) Inhibe la liberación de los mediadores alérgicos e inflamatorios de los mastocitos.
   d) Inhibe los receptores cisteinilo-leucotrienos.
9. ¿Cuál de los siguientes es el efecto colateral más frecuente relacionado con el uso de bromuro de ipratropio?
   a) Tos.
   b) Candidiasis bucal.
   c) Hipotensión.
   d) Mareo.
10. ¿Cuál de los siguientes fármacos pertenece al grupo de los agonistas β_2 de acción prolongada?
    a) Salmeterol.
    b) Budesonida.
    c) Salbutamol.
    d) Teofilina.

Capítulo 31 Anestésicos locales

Anestésicos son todas las sustancias que tienen la capacidad de interferir con las percepciones. Se les divide en dos grandes grupos: **anestésicos generales** que bloquean todo tipo de sensaciones con pérdida de la conciencia y **anestésicos locales** que sólo actúan en el sitio de administración sin pérdida de la conciencia. En este capítulo sólo se ofrece una breve descripción de los anestésicos locales.

Los anestésicos locales son **fármacos que bloquean de forma reversible y transitoria la conducción del impulso nervioso** cuando se aplican de forma local en el tejido nervioso en las concentraciones adecuadas. Cabe decir que el impulso nervioso es producido por cambios de la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio y potasio (figura 31-1).

La membrana neural en estado de reposo mantiene una diferencia de potencial de –90 mV entre las caras interna y externa, mismo que es conocido como potencial de reposo transmembrana y está determinado por la diferencia que existe en la cantidad de iones de potasio en el interior de la célula con respecto al exterior.

Cuando la membrana recibe un estímulo, inicia su despolarización provocando cambios súbitos en la permeabilidad, de tal forma que se abren los canales rápidos de Na^+ que permiten la entrada masiva de los iones de Na^+ en el espacio intracelular. Ello cambia con rapidez la polaridad intracelular de negativa a positiva, es decir, de –90 mV hasta un valor de +20 a +30 mV.

Cuando la membrana está despolarizada al máximo, aminora la permeabilidad del canal de sodio y además disminuye la entrada de iones de sodio. En este caso, aumenta la permeabilidad de los canales de potasio y este ion sale por gradiente de concentración del interior al exterior, lo cual condiciona que la positividad intracelular previamente alcanzada comience a disminuir. Con estos cambios el potencial de membrana se aproxima a +10 mV.

Más tarde se produce una restauración de la fase inicial. Los iones son transportados mediante la bomba de sodio-potasio ATPasa, el Na^+ hacia el exterior y el K^+ hacia el interior.

Mecanismos de acción de los anestésicos locales

Su mecanismo de acción es el **bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje**. El ion sodio tiene una función fundamental en la generación del potencial de acción.

Estos medicamentos **impiden la generación y la propagación del impulso nervioso al reducir la permeabilidad de los canales de sodio**, provocando el bloqueo de la fase inicial del potencial de acción. Para ello, los anestésicos locales deben atravesar la membrana nerviosa, ya que su acción farmacológica es llevada a cabo uniéndose al receptor desde el lado citoplásmico de la misma.

Cabe indicar que un nervio en reposo es mucho menos sensible a un anestésico local que otro que haya sido estimulado de manera reciente y de forma repetiti-

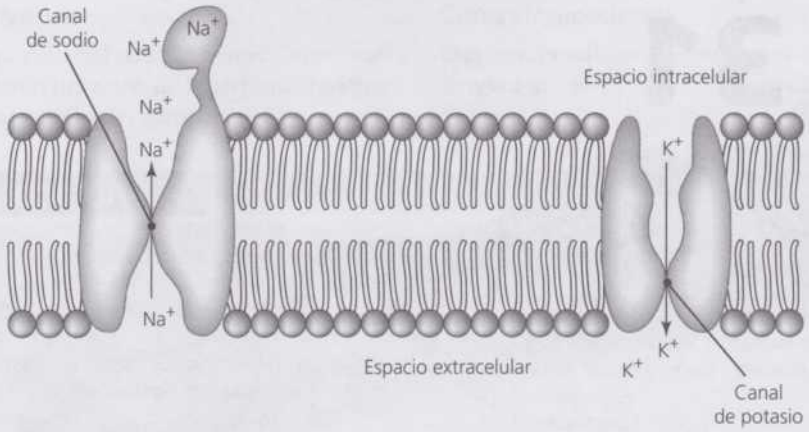

Figura 31-1. Despolarización de la membrana celular, con lo que se permite la entrada de Na^+ y la salida de K^+.

va, de tal modo que el bloqueo del impulso nervioso es proporcional a la frecuencia de estimulación.

Tipos de fibras nerviosas y sus funciones

Las fibras nerviosas son clasificadas en varios tipos y con funciones diferentes, como lo muestra el cuadro 31-1.

El bloqueo neural es llevado a cabo en el siguiente orden:

- **Bloqueo de las fibras B:** Aumento de la temperatura cutánea y vasodilatación.
- **Bloqueo de las fibras A-delta y C:** Pérdidas de la sensación de temperatura y de la sensibilidad dolorosa.
- **Bloqueo de las fibras A-gamma:** Pérdida de la propiocepción.
- **Bloqueo de fibras A-beta:** Pérdida de la sensibilidad al tacto y la presión.
- **Bloqueo de fibras A-alfa:** Pérdida de la motricidad.

La reversión del bloqueo, por otra parte, se produce en orden inverso.

Los anestésicos locales bloquean de manera preferente las fibras pequeñas, durante el comienzo de la anestesia local, las fibras de menor diámetro son las primeras en dejar de conducir. Además, los nervios mielinizados tienden a bloquearse antes que los no mielinizados del mismo diámetro.

Al aplicar un anestésico local a una raíz nerviosa, las fibras B y C más pequeñas son las primeras en ser blo-

Cuadro 31-1. Clasificación de las fibras nerviosas.

Tipo de fibra	Función
Tipo A-alfa	Su función es propiocepción y motor
Tipo A-beta	Su función es tacto y presión
Tipo A-gamma	Husos musculares
Tipo A-delta	Dolor, temperatura
Tipo B	Con función autónoma preganglionar
Tipo C raíz dorsal	Dolor
Tipo C simpático	Posganglionar

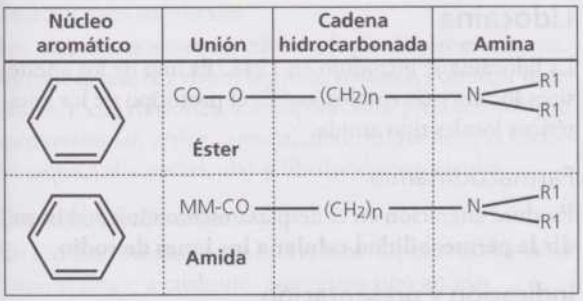

Figura 31-2. Molécula típica de un anestésico local.

queadas y después se bloquean las fibras delta tipo A pequeñas.

Química

La molécula de un anestésico local está constituida por cuatro componentes (figura 31-2).

1. Un **núcleo aromático** que es el principal responsable de la liposolubilidad de la molécula, lo cual le permite atravesar la bicapa lipídica de las membranas celulares para llegar a su sitio de acción. También la liposolubilidad va a determinar la potencia y la duración de acción de la molécula.

   Mientras más liposoluble sea, la molécula penetra con mayor facilidad la membrana y se necesita menor dosis para producir el bloqueo de la conducción nerviosa.
2. Una **cadena intermedia** que permite la unión del núcleo aromático con un grupo éster o un grupo amida.
3. Una **cadena hidrocarbonada**, por lo general es un alcohol con dos átomos de carbono, tiene influencia en la liposolubilidad de la molécula.
4. Un **grupo amina** que es el que determina la hidrosolubilidad de la molécula y su unión a proteínas plasmáticas. Está formado por una terciaria o cuaternaria.

La duración del bloqueo de conducción depende de la unión de la molécula a las proteínas de los receptores localizados en el interior de los canales de Na^+ en la membrana nerviosa.

Clasificación

Desde una perspectiva estructural, es factible clasificar a los anestésicos locales en dos grupos: ésteres y amidas.

Anestésicos locales del grupo éster

Comprenden **cocaína**, **procaína**, **benzocaína**, **tetracaína**, **cloroprocaína** y otros. Hoy día han sido desplazados de forma amplia por los del grupo amida, los cuales presentan múltiples ventajas, sobre todo una menor incidencia de reacciones secundarias.

Anestésicos locales del grupo amida

Incluyen **lidocaína**, **bupivacaína**, **mepivacaína**, **prilocaína**, **ropivacaína** y otros. Antes de ver en forma particular algunos agentes se dará una breve descripción de las propiedades y efectos farmacológicos comunes a todos los anestésicos locales.

Farmacocinética

La absorción de los medicamentos varía de acuerdo con la dosis y sitio de aplicación. Todos los anestésicos locales, excepto la cocaína, son absorbidos poco en el tracto gastrointestinal. Su velocidad de absorción se relaciona de manera directa con la liposolubilidad relativa de su forma no ionizada.

La aplicación de un anestésico local en un área muy vascularizada, como la mucosa traqueal, resulta en una absorción más rápida y en concentraciones sanguíneas más elevadas, en comparación con lo que ocurriría si es inyectada en un área con deficiente riego sanguíneo.

Estos medicamentos son distribuidos en una forma amplia en todos los tejidos corporales, los anestésicos locales del grupo éster **se metabolizan en el plasma** por la enzima seudocolinesterasa y uno de los principales metabolitos es el ácido paraaminobenzoico, el fármaco restante se excreta en la orina.

Los anestésicos locales tipo amida **son metabolizados primero en el hígado**, no forman ácido paraaminobenzoico y los metabolitos se eliminan en la orina. Es más probable que se presente toxicidad debido a los anestésicos locales tipo amida en individuos que sufren enfermedad hepática.

Indicación

Por lo general se les utiliza en **procedimientos quirúrgicos menores**, **dentales**, **anestesia raquídea** y bloqueo autónomo en situaciones de isquemia. La elección del anestésico local se basa en la duración de acción requerida. La procaína y cloroprocaína son de acción corta; la lidocaína, mepivacaína y prilocaína de acción intermedia; en tanto que la tetracaína, bupivacaína y ropivacaína tienen acción prolongada.

Todos los anestésicos locales, excepto la cocaína, son vasodilatadores en dosis terapéuticas.

El efecto de un anestésico con acción de duración corta e intermedia, puede prolongarse mediante el aumento de la dosis o por la adición de un vasoconstrictor, como la **adrenalina (epinefrina)**. El vasoconstrictor disminuye la tasa de absorción vascular, retrasa la eliminación del fármaco del sitio de la inyección, baja la concentración sanguínea y minimiza la probabilidad de intoxicación.

La adrenalina no debe administrarse en combinación para bloqueo nervioso en zonas como los dedos de las manos o de los pies que están irrigados a través de las ramas terminales arteriales, porque puede producirse isquemia o necrosis.

La dosis de cualquier anestésico local depende de la vía de administración, el procedimiento utilizado, el área a ser anestesiada, la vascularidad de los tejidos, la profundidad de la anestesia y la duración deseada del efecto anestésico.

Procaína

La procaína es el representante de los anestésicos locales del grupo éster.

Farmacodinamia

Actúa estabilizando la membrana neuronal. **Previene el inicio y la propagación del impulso nervioso al impedir la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio.**

Indicación y presentación

Es utilizada como **anestesia local en infiltración** en caso de dolor relacionado con **heridas**, **cirugía menor**, **quemaduras** y **abrasiones**. También al aplicar anestesia espinal. La procaína se presenta en ampolletas a 1 o 2%.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias relacionadas con la administración del medicamento en general poco frecuentes y en la mayor parte de los casos están relacionadas con la dosis. Excitación, agitación, mareos, visión borrosa, náuseas, vómitos, temblores y convulsiones son los efectos adversos más característicos.

Contraindicaciones

Está contraindicada en personas alérgicas a la procaína y a los anestésicos locales de tipo éster.

Lidocaína

La lidocaína se introdujo en 1948. Es uno de los anestésicos locales más empleados. Es el prototipo de los anestésicos locales tipo amida.

Farmacodinamia

Produce alteración en el desplazamiento iónico al **impedir la permeabilidad celular a los iones de sodio**.

Indicación y presentación

Es empleada sobre todo como **anestesia local tópica** y **en infiltración** (piel: dolor relacionado con las heridas, cirugía menor, quemaduras, abrasiones, episiotomía), etc.; así como anestesia regional y epidural.

La lidocaína se presenta en soluciones a 1 y 2% con o sin adrenalina, gel a 2%, aerosol a 10%. Otras presentaciones: ungüento, solución ótica y solución inyectable.

Reacciones adversas

Al igual de los demás anestésicos locales, las reacciones secundarias tras la administración de la lidocaína son, en general, poco frecuentes. En ocasiones se presenta excitación, agitación, mareos, tinnitus, visión borrosa, náuseas, vómitos, temblores y convulsiones. La dosis tóxica de lidocaína en adultos es de 500 mg (7 mg/kg) sin adrenalina y mayor con esta última.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes alérgicos a la lidocaína o a otros anestésicos locales tipo amida.

Bupivacaína

La bupivacaína se deriva de la mepivacaína, es cuatro veces más potente que la lidocaína. **Es la más tóxica de las amidas.**

Farmacodinamia

Actúa por lo regular en la membrana neuronal, **impidiendo la permeabilidad celular a los iones de sodio.**

Indicación y presentación

La bupivacaína se utiliza para la producción de anestesia local en infiltración en caso de dolor relacionado con heridas, cirugía menor, quemaduras y abrasiones; así como en anestesia epidural y espinal.

La bupivacaína es presentada en ampolletas de 0.25, 0.5 y 0.75%, con o sin adrenalina.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas incluyen excitación, agitación, mareo, visión borrosa, náuseas, vómitos, temblores y convulsiones. La bupivacaína produce colapso cardiovascular, arritmia ventricular intratable, que incluye taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Contraindicaciones

Está contraindicada en individuos hipersensibles a la bupivacaína o a cualquier anestésico tipo amida.

Mepivacaína

Farmacodinamia

Bloquea la generación y la conducción de impulsos nerviosos, al **impedir la permeabilidad celular a los iones de sodio**.

Indicación y presentación

Es empleada para la producción de anestesia local en **infiltración**, **bloqueo** y **anestesia epidural**.

La mepivacaína se presenta en ampolletas a 2 y 3%.

Reacciones adversas

Los efectos adversos están relacionados con la dosis y en ocasiones se pueden presentar mareos, trastornos auditivos, visión borrosa, náuseas, vómitos, excitación, agitación, temblores y convulsiones.

Contraindicaciones

No se debe administrar en sujetos con hipersensibilidad a la mepivacaína o a cualquier anestésico local tipo amida. Se debe evitar su utilización en obstetricia debido a su toxicidad fetal.

Ropivacaína

La ropivacaína es un reciente anestésico local tipo amida. Presenta acción vasoconstrictora intrínseca, por lo cual no es necesario añadir adrenalina junto con ella.

Farmacodinamia

Al igual que cualquier otro anestésico local, **previene el inicio y la propagación del impulso nervioso al impedir que el ion sodio se deslice hacia el interior de la célula**.

Indicación y presentación

La ropivacaína tiene un **efecto tanto analgésico como anestésico**. Es utilizada sobre todo para efectuar bloqueo epidural para cirugía, incluyendo la **operación cesárea**. Además, se emplea para el **manejo del dolor agudo y crónico**. La ropivacaína se presenta en ampolletas a 0.2, 0.75 y 1%.

Reacciones adversas

El perfil de las reacciones secundarias de la ropivacaína es similar al informado con otros anestésicos locales de tipo amida.

Contraindicaciones

No se debe de utilizar en pacientes con hipersensibilidad.

Autoevaluación

1. Anestésico local del tipo amida considerado como el más tóxico:
   a) Mepivacaína.
   b) Lidocaína.
   c) Bupivacaína.
   d) Ropivacaína.

2. El mecanismo de acción de los anestésicos locales incluye:
   a) Inhibición de los receptores de dolor.
   b) Inhibición de la conducción nerviosa por medio de los canales de calcio.
   c) Inhibición de la conducción nerviosa por medio de los canales de cloro.
   d) Inhibición de la conducción nerviosa por medio de los canales de sodio.

3. ¿Cuál de los siguientes fármacos posee un buen efecto anestésico local, así como propiedades vasoconstrictoras?
   a) Lidocaína.
   b) Tetracaína.
   c) Mepivacaína.
   d) Cocaína.

4. La dosis tóxica de lidocaína en adultos es:
   a) 100 mg.
   b) 200 mg.
   c) 500 mg.
   d) 1 000 mg.

5. El ácido paraaminobenzoico es el principal metabolito de:
   a) Mepivacaína.
   b) Bupivacaína.
   c) Procaína.
   e) Lidocaína.

6. La potencia de un anestésico local está determinada por su:
   a) Hidrosolubilidad.
   b) Cadena intermedia.
   c) Liposolubilidad.
   d) Cadena hidrocarbonada.

7. La lidocaína es un anestésico local de acción:
   a) Corta.
   b) Intermedia.
   c) Prolongada.
   e) Ultrarrápida.

8. ¿En cuál de las siguientes patologías existe mayor riesgo de presentar toxicidad por el uso de anestésicos locales tipo amida?
   a) Insuficiencia renal aguda.
   b) Cirrosis hepática.
   c) Insuficiencia respiratoria aguda.
   d) Infarto agudo del miocardio.

9. La asociación de un vasoconstrictor con un anestésico local tiene por objetivo:
   a) Aumentar la concentración sanguínea.
   b) Aumentar la eliminación del fármaco.
   c) Retrasar la eliminación del fármaco del sitio de la inyección.
   d) Aumentar la tasa de absorción vascular.

10. La función de las fibras nerviosas tipo A-delta es:
    a) Tacto y presión.
    b) Dolor y temperatura.
    c) Propiocepción y motor.
    d) Presión y temperatura.

Capítulo 32 Vitaminas como agentes terapéuticos

Las vitaminas son sustancias bioquímicas indispensables para la vida, la mayor parte no pueden ser sintetizadas por el organismo, por lo que deben ser suministradas a través de los alimentos que las contienen. Una es la D, que se puede formar en la piel con la exposición al sol y las vitaminas K, B_1, B_{12} y ácido fólico, que se forman en pequeñas cantidades en la flora intestinal. Las vitaminas son sustancias lábiles, ya que se alteran con facilidad por cambios de temperatura, pH y por almacenamientos prolongados.

Los humanos tienen un amplio espectro de requerimientos específicos de las vitaminas que se modifican con la edad, estado de salud, tipos de actividad y muchos otros factores.

Debe tenerse en cuenta que la mayor parte de las vitaminas sintéticas no pueden sustituir a las orgánicas, es decir, las que están en los alimentos o las extraídas de productos naturales. La ciencia e investigación sobre ellas es un campo relativamente nuevo, pero el uso terapéutico de alimentos que son buenas fuentes de ciertas vitaminas es antiguo.

Los trastornos orgánicos en relación con las vitaminas pueden referirse a:

- Avitaminosis: si hay carencia total de una o varias vitaminas.
- Hipovitaminosis: cuando hay carencia parcial de vitaminas.
- Hipervitaminosis: ante un exceso por acumulación de una o varias vitaminas, sobre todo las que son poco solubles en agua y, por tanto, difíciles de eliminar por la orina.

Indicación de las vitaminas

Es importante que el clínico recomiende el uso de vitaminas en los siguientes casos:

1. Enfermedades debidas a deficiencias vitamínicas específicas (p. ej., anemia perniciosa).
2. Para tratar trastornos que se acompañan de deficiencias vitamínicas (p. ej., desnutrición).
3. En enfermedades que se acompañan de un requerimiento mayor de vitaminas (p. ej., insuficiencia hepática, insuficiencia renal).
4. Para pacientes que reciben fármacos que impiden la absorción de vitaminas (p. ej., isoniazida, que afecta la absorción de vitamina B_6).
5. En pacientes alcohólicos en quienes se encuentra alteración en la absorción de las vitaminas del complejo B.
6. En los enfermos en coma.

Contraindicación de las vitaminas

En los siguientes casos las vitaminas están contraindicadas:

1. Cuando es factible utilizar las fuentes "crudas" para suplirlas.
2. Cuando se les emplea como sustitutos de alimentos.
3. En todo paciente sano.

Clasificación

Las vitaminas son designadas utilizando letras mayúsculas, el nombre de la enfermedad que ocasiona su carencia o bien el nombre de su constitución química. Tanto desde la perspectiva histórica como bioquímica se les clasifica en función de su solubilidad, de modo que hay vitaminas liposolubles e hidrosolubles.

Las vitaminas liposolubles no son solubles en agua sino en grasas y aceites, desde el punto de vista químico se trata de lípidos insaponificables, caracterizados por su incapacidad para formar jabones, ya que carecen en sus moléculas de ácidos grasos unidos mediante enlaces éster. Entre ellas están las vitaminas A, D, E y K.

En contraste, las vitaminas hidrosolubles son sustancias que se disuelven en agua. Se trata de coenzimas o precursores de coenzimas necesarios para muchas reacciones químicas del metabolismo y son las vitaminas del grupo B (B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_8, B_9, B_{12}, etc.) y la vitamina C. Considere las características generales de cada grupo así como los rasgos principales de las vitaminas más importantes.

Vitaminas liposolubles

Vitamina A

Conocida también como **retinol** o **antixeroftálmica**.

Funciones

La vitamina A tiene muchas funciones importantes. Es un elemento esencial para la **función de la retina**. Se requiere para el desarrollo embrionario y la regulación del crecimiento y diferenciación de los tejidos epiteliales. Estimula las glándulas para una secreción normal. Protege las mucosas de ojo, esófago y vagina. Además, participa en el crecimiento y desarrollo de uñas, huesos y dientes.

Fuentes

La vitamina A se encuentra en los **alimentos de origen animal** (leche, mantequilla, hígado, yema de huevo) y **legumbres amarillas** (zanahorias, melón, tomate), espinacas, brócoli, lechuga y durazno. En el adulto se necesitan 400 mg/día de vitamina A, en las mujeres embarazadas 800 mg/día.

Deficiencias

Las deficiencias pueden ser causadas por una baja ingestión o por malabsorción de grasas debida a fibrosis quística, colestasis, insuficiencia pancreática o diarrea crónica.

Los signos y síntomas de la deficiencia de vitamina A en ocasiones incluyen desecación epitelial, sobre todo en la mucosa conjuntiva del ojo (**xeroftalmía**) que opaca la córnea y provoca su agrietamiento, produciendo ceguera y facilitando las infecciones del ojo y falta de regeneración del pigmento visual (hemeralopía o ceguera nocturna).

Indicación, dosis y presentación

La vitamina A es empleada para el tratamiento de hipovitaminosis A, visión borrosa y retraso en el crecimiento. Se administran 4 a 6 gotas por vía oral en 2 a 3 tomas. Su presentación es en solución oral palmitato de retinol que contiene 7 000 a 9 000 UI. Otras presentaciones: cápsulas, crema, grageas.

Reacciones adversas

La administración de la vitamina A en dosis altas ocasiona cefalea, somnolencia, vómito, diarrea y mareo.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipervitaminosis A e hipersensibilidad al compuesto.

Vitamina D

También llamada **calciferol** o **antirraquítica**.

Funciones

La vitamina D promueve la absorción y la utilización del calcio y del fosfato además de la calcificación normal de los huesos. También afecta la diferenciación de algunas células, es decir, mielocitos a monocitos o macrófagos. Inhibe el crecimiento de algunos carcinomas, en especial el de mama y el melanoma maligno.

Fuentes

Los dos compuestos principales de la vitamina D son la D_2 del ergosterol que contienen vegetales, levaduras y hongos, la D_3 del 7-dehidrocolesterol que se encuentra en los alimentos de origen animal, como leche, mantequilla, aceites de hígado de pescado, pescado de agua salada (arenques, salmón y sardinas), hígado y yema de huevo.

También la piel contiene colesterol y ergosterol, llamadas provitamina D que por acción de los rayos ultravioleta se convierten en vitamina D. En el adulto, el requerimiento al día es de 400 a 800 UI.

Deficiencias

Los síndromes clásicos por deficiencia de vitamina D son, en niños, **raquitismo** (deformaciones y perturbaciones en la osificación de los huesos) y **osteomalacia** en adultos que se caracteriza por reblandecimiento óseo.

Indicación, dosis y presentación

La vitamina D es útil para el tratamiento del raquitismo, osteoporosis, hipofosfatemia familiar e hipoparatiroidismo. La dosis administrada es de 400 a 800 UI al día por vía oral en dos tomas. Se presenta en comprimidos de 400 UI.

Reacciones adversas

La administración a dosis altas produce resequedad de la piel, cefalea, poliuria, gingivitis, fatiga, mialgia y descamación de la piel.

Contraindicaciones

No se utiliza en caso de hipercalcemia e hipervitaminosis D.

Vitamina E

Es conocida también como **tocoferol** o **vitamina antiesteril**.

Funciones

La vitamina E interviene en la reproducción del hombre como en la mujer. Participa en el desarrollo del feto y de las células sexuales masculinas. Es indispensable para la nutrición de la piel. Además, participa en el equilibrio neuromuscular. Se ha comprobado su contribución en la normalización de los procesos de fertilidad en algunos animales.

Fuentes

La vitamina E se encuentra por lo general en los aceites vegetales, yema de huevo, panes integrales, cacahuates, coco, vegetales de hojas verdes, carnes, mantequilla y en el hígado.

Deficiencias

Los síntomas de la deficiencia de la vitamina E comprenden anemia, destrucción de los glóbulos rojos, degeneración muscular (parálisis y distrofia muscular) y trastornos en la reproducción.

Indicación, dosis y presentación

Debe ser prescrita en el tratamiento de la deficiencia de vitamina E. La dosis que se recomienda es de 400 UI por día. La vitamina E es presentada en cápsulas de 100, 200 y 400 UI. Otras presentaciones: suero, crema humectante, polvo.

Reacciones adversas

Dosis altas y la administración por largo tiempo causan síntomas gastrointestinales, cansancio y ginecomastia.

Contraindicaciones

Está contraindicada sólo en caso de hipersensibilidad.

Vitamina K

También es llamada **"vitamina antihemorrágica"**.

Funciones

Es conocida como antihemorrágica porque es fundamental en los procesos de coagulación de la sangre. Es un diterpeno con cuatro formas moleculares: K_1, K_2, K_3 y K_4.

Fuentes

Considere las fuentes de las diferentes variedades de esta vitamina.

- **K_1**, está en las plantas de hojas verdes, como coliflor, espinacas, lechuga y tomates.
- **K_2**, es obtenida a partir de derivados de pescado, hígado de cerdo y aceites vegetales.
- **K_3**, se obtiene a partir de la producción de la flora bacteriana intestinal, por ello las necesidades de esta vitamina en la dieta son poco importantes.
- **K_4**, se le produce de forma sintética y es la más activa del grupo.

Deficiencias

Es poco probable que exista carencia de esta vitamina en adultos, en caso de déficit de vitamina K llegan a producirse hemorragias nasales, en el aparato digestivo o en el genitourinario. Las necesidades del adulto medio son de 80 microgramos al día para los varones y 65 microgramos para las mujeres.

Indicación, dosis y presentación

Es empleada en pacientes con defectos de la coagulación. La dosis que se administra es de 10 mg al día. Su presentación es en ampolletas de 10 mg.

Reacciones adversas

A dosis altas la vitamina K produce daño hepático y anemia hemolítica.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Vitaminas hidrosolubles

Son las vitaminas del grupo B que son una mezcla de muchas sustancias y la vitamina C. Dentro del grupo de vitaminas, las reservas en el organismo no revisten importancia, por lo que la alimentación diaria debe aportar y cubrir las necesidades vitamínicas. Esto se debe justamente a que al ser hidrosolubles su almacenamiento es mínimo. Tienen una función indispensable en la oxidación celular y la utilización de los alimentos en el organismo.

Vitamina B_1

También se le conoce como **tiamina** o **antiberibérica**.

Funciones

La vitamina B_1 participa en el funcionamiento del sistema nervioso. Interviene en el metabolismo oxidativo de los glúcidos y lípidos, es decir, en la producción de energía. Incluso desempeña una función fundamental en el crecimiento y mantenimiento de la piel.

Fuentes

La tiamina se encuentra en los cereales (cáscara de arroz), pan blanco, hígado, carnes, yema de huevo, levadura, legumbres, nueces, cereales integrales, frutas secas. El requerimiento es de 1.2 a 1.5 mg por día.

Deficiencias

Los síntomas de la deficiencia de tiamina comprenden degeneración de las neuronas, la que se manifiesta por debilidad muscular, hipersensibilidad, pérdida de reflejos, insuficiencia cardiaca, falta de apetito, edemas y, en casos extremos, muerte. Este cuadro sintomático es conocido como **beriberi**.

Indicación, dosis y presentación

Se emplea en sujetos con hipovitaminosis B_1. La dosis que debe administrarse es de 50 a 100 mg por vía intramuscular una vez al día. Por vía oral la dosis es de 100 a 300 mg una vez al día. Está disponible en tabletas de 100 y 300 mg y en ámpulas de 100 mg. Otras presentaciones: comprimidos, granulado, gotas, jarabe.

Reacciones adversas

Los efectos adversos relacionados con la administración de esta vitamina son dolor en el sitio de la administración, dificultad respiratoria, náuseas, diarrea e hipotensión.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad.

Vitamina B_9

La vitamina B_9 también es conocida como **ácido fólico**.

Funciones

La vitamina B_9 es indispensable en el metabolismo normal del organismo. Interviene en la síntesis de purinas y pirimidinas y, por ello, participa en el metabolismo del DNA, RNA y en la síntesis de proteínas. Además, interviene en el crecimiento y división celular.

Fuentes

El ácido fólico se obtiene de las legumbres de hojas verdes, hígado y vísceras, leche, huevo, frijoles, cacahuates y germen de trigo. El requerimiento es de 200 microgramos al día, en mujeres embarazadas y lactancia 400 microgramos.

Deficiencias

En niños, la deficiencia de la vitamina B_9 interrumpe el crecimiento y disminuye la resistencia a enfermedades. En adultos, provoca anemia megaloblástica, irritabilidad, insomnio, pérdida de memoria y una baja en sus defensas.

Indicación, dosis y presentación

Es utilizada en mujeres que desean embarazarse o durante las primeras semanas del embarazo para prevenir malformación congénita. La dosis administrada es de 5 mg al día. Se presenta en tabletas de 5 mg. Otras presentaciones: grageas, suspensión, cápsulas.

Reacciones adversas

La administración del ácido fólico puede ocasionar manifestaciones gastrointestinales y neurológicas.

Contraindicaciones

Está contraindicada en anemia perniciosa.

Vitamina B_{12}

También recibe el nombre de **cobalamina**.

Funciones

La vitamina B_{12} interviene en la duplicación y crecimiento celular, participa como coenzima en el metabo-

lismo de grasas, lípidos y síntesis de las proteínas. También está implicada en la formación de nucleoproteínas y eritropoyesis normal.

Fuentes

Se encuentra en varios alimentos de origen animal como hígado, carne, queso, pescado, mariscos y huevo. La necesidad de la vitamina B_{12} al día es de 2 microgramos en adulto. Durante la gestación y la lactancia las necesidades aumentan en 2.2 a 2.6 microgramos.

Deficiencia

Los síntomas de una deficiencia de la vitamina B_{12} son anemia perniciosa, hormigueo y entumecimiento de las extremidades, alteraciones de la coordinación muscular, ataxia, alteraciones visuales bilaterales y trastornos psíquicos (melancolía, pérdida de la memoria, depresión, delirio o psicosis).

Indicación, dosis y presentación

La vitamina B_{12} se emplea sobre todo para el tratamiento de la anemia megaloblástica e hipovitaminosis B_{12}. La dosis que se utiliza es de 100 a 1 000 microgramos al día durante dos semanas. Está disponible en ampolletas de 100 microgramos.

Reacciones adversas

Entre las reacciones adversas relacionadas con la administración de la vitamina B_{12} están dolor en el sitio de la aplicación, prurito, diarrea, dificultad respiratoria y choque anafiláctico.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de atrofia hereditaria del nervio óptico y gota.

Vitamina C

La vitamina C es conocida como **ácido ascórbico**.

Funciones

La vitamina C tiene muchas funciones importantes. Es un agente de defensa contra las infecciones como la gripe. Participa en el proceso de la cicatrización de las heridas. Incluso colabora en el funcionamiento de las glándulas endocrinas. Protege a los tejidos conjuntivos y retarda algunos procesos del envejecimiento, además, da protección a las encías.

Fuentes

La vitamina C se encuentra en abundancia en las frutas cítricas, jitomates, tomates, legumbres crudas de hojas verdes, melón, fresa, papas y leche de vaca. La necesidad de la vitamina C es de 60 mg/día y en mujeres embarazadas y que están en periodo de lactancia es de 70 a 90 mg/día.

Deficiencias

La deficiencia de la vitamina C se caracteriza por inflamación y sangrado de las encías y una enfermedad grave llamada **escorbuto**, que se caracteriza por hemorragias, alteraciones gastrointestinales, caída de los dientes y dolor muscular. La deficiencia de vitamina C prolongada, sin tratamiento, puede ocasionar muerte súbita.

Indicación, dosis y presentación

Es utilizada para el tratamiento del escorbuto. La dosis que se requiere es de 100 a 250 mg dos veces al día. Se presenta en tabletas masticables de 100 mg. Otras presentaciones: solución inyectable, tabletas vaginales, cápsulas, jarabe, solución.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias comunes de la vitamina C son síntomas gastrointestinales y formación de cálculos renales.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en pacientes con cálculos renales y gota.

Autoevaluación

1. Una mujer de 65 años de edad se queja de dolor en región lumbar, acude con su médico de cabecera para valoración. La paciente tiene un estudio de densitometría ósea que informa osteoporosis. ¿Cuál de las siguientes vitaminas debe incluirse en el manejo de esta paciente?
   a) Vitamina E.
   b) Vitamina A.
   c) Vitamina D.
   d) Vitamina K.

2. Una mujer de 34 años de edad se queja de visión borrosa, acude al servicio de oftalmología para valoración. La exploración física revela desecación epitelial, sobre todo en la mucosa conjuntiva del ojo. El oftalmólogo le recomienda iniciar tratamiento con una vitamina. ¿Cuál de las siguientes sería la más útil para ayudar a la paciente de este caso clínico?
   a) Vitamina B_{12}.
   b) Vitamina C.
   c) Vitamina A.
   d) Vitamina B_9.

3. Una mujer de 32 años de edad desea embarazarse, de manera reciente ha escuchado que existe un medicamento que puede prevenir malformaciones congénitas si se toma antes o durante las primeras semanas del embarazo. Acude con el ginecólogo para que le prescriba el fármaco. ¿Cuál de los siguientes es?
   a) Cobalamina.
   b) Ácido ascórbico.
   c) Ácido fólico.
   d) Tiamina.

4. Un paciente de 70 años de edad que habita en Alaska se automedica de forma regular desde hace 10 años cada invierno un medicamento que piensa le protege contra la gripe. ¿Qué fármaco puede ser?
   a) Ácido ascórbico.
   b) Calciferol.
   c) Retinol.
   d) Tiamina.

5. Una mujer de 30 años de edad se queja porque desde hace un mes experimenta fatiga, mareos y dificultad respiratoria cuando camina. Es referida al servicio de hematología, a la exploración física se observa palidez de tegumentos. Después de complementar sus estudios de laboratorio se establece el diagnóstico de anemia megaloblástica. ¿Cuál de los siguientes sería útil para su tratamiento?
   a) Vitamina A.
   b) Vitamina D.
   c) Vitamina K.
   d) Vitamina B_{12}.

6. ¿La deficiencia de cuál de las siguientes vitaminas puede ocasionar escorbuto?
   a) Vitamina A.
   b) Vitamina C.
   c) Vitamina D.
   d) Vitamina E.

7. ¿Cuál de las siguientes vitaminas interviene en la eritropoyesis normal?
   a) Vitamina B_{12}.
   b) Vitamina B_1.
   c) Vitamina K.
   d) Vitamina E.

8. El beriberi ocurre como resultado de la deficiencia de una vitamina; ¿de cuál de las siguientes se trata?
   a) Vitamina B_9.
   b) Vitamina B_1.
   c) Vitamina B_{12}.
   d) Vitamina A.

9. Vitamina que se usa con frecuencia en pacientes que presentan defectos de la coagulación.
   a) Vitamina K.
   b) Vitamina A.
   c) Vitamina C.
   d) Vitamina B_9.

10. ¿Cuál de las siguientes vitaminas, cuando se utiliza a dosis altas y por tiempo prolongado, llega a ocasionar ginecomastia?
    a) Vitamina E.
    b) Vitamina A.
    c) Vitamina D.

Capítulo 33 Fármacos utilizados en los trastornos de la hemostasia

Cuando un vaso sanguíneo se lesiona o rompe, se pone en marcha toda una serie de mecanismos (vasoconstricción local del vaso, depósito y agregación de plaquetas y la coagulación sanguínea) con la finalidad de impedir la pérdida de sangre. A todo esto se le conoce como **hemostasia**.

La palabra hemostasia proviene de dos raíces griegas: *haima*, "sangre" y *stasis*, que significa "detener". Desde este punto de vista, la hemostasia es considerada como el mecanismo de defensa que tiene el organismo para limitar la pérdida de sangre después de la lesión de un vaso sanguíneo.

En el proceso de coagulación participan varios compuestos denominados de forma común como **factor** y se les designa por un número romano elegido de acuerdo con el orden en que fueron descubiertos (cuadro 33-1).

Siete de los factores de coagulación (II, V, VII, IX, X, XI y XII) son zimógenos sintetizados en el hígado, algunos requieren de la vitamina K para su síntesis en el hígado, entre ellos los factores II, VII, IX y X.

Sistema hemostático

El sistema hemostático es producido en dos etapas, llamadas hemostasias primaria y secundaria.

Hemostasia primaria

Ocurre en cuestión de segundos después del daño del vaso sanguíneo y es determinante para impedir la pérdida de sangre de los capilares, pequeñas arterias y vénulas. Después de la lesión vascular se produce una vasoconstricción local por la presencia de sustancias liberadas por las plaquetas, como la serotonina, con la finalidad de reducir el flujo sanguíneo hacia el área lesionada e impedir la pérdida de sangre.

Posterior a la vasoconstricción local refleja las plaquetas emigran al área lesionada e interactúan entre ellas, con el tejido subendotelial, con el factor de von Willebrand y con los vasos lesionados, lo que desencadena el proceso de adhesión plaquetaria, formando lo que se conoce como tapón hemostático primario, el cual detiene la hemorragia de forma temporal.

La adhesión de las plaquetas es el primer paso en la formación del tapón hemostático primario, adhiriéndose a las fibrillas de colágeno del subendotelio vascular mediante receptores de membrana: GpIa y GpIIa (en endotelio) y GpIb/IX (en la membrana plaquetaria), formando un puente con el factor de von Willebrand.

Dicho proceso involucra la síntesis y liberación de varias sustancias que inducen la activación de otras plaquetas; entre las más importantes están el difosfato de adenosina (ADP), tromboxano A_2, calcio, serotonina y factor de crecimiento obtenido de plaquetas (PDGF).

Una vez formado el tapón hemostático primario cabe decir que debido a su fragilidad y a la facilidad con que se desprende de la pared vascular, se deposita fibrina para hacerlo fuerte y estable, además de permitir la reparación de la herida sin pérdida adicional de sangre.

Cuadro 33-1. Factores de la coagulación.

Factor	Nombre	Función
I	Fibrinógeno	Se convierte en fibrina por la acción de la trombina. La fibrina constituye la red que forma el coágulo
II	Protrombina	Se convierte en trombina por la acción del factor Xa. La trombina cataliza la formación de fibrinógeno a partir de fibrina
III	Tromboplastina o factor tisular	Se libera con el daño celular, participa junto con el factor VIIa en la activación del factor X por la vía extrínseca
IV	Ion calcio	Media la unión de los factores IX, X, VII y II a fosfolípidos de membrana
V	Precalicreína	Potencia la acción de Xa sobre la protrombina
VII	Proconvertina	Participa en la vía extrínseca, forma un complejo con los factores III y calcio que activa el factor X
VIII:C	Factor antihemofílico	Su ausencia ocasiona la hemofilia A
VIII:R	Factor von Willebrand	Su ausencia causa la enfermedad de von Willebrand
IX	Factor Christmas	Su ausencia ocasiona la hemofilia B
X	Factor Stuart-Prower	Es responsable de la hidrólisis de protrombina para formar trombina
XI	Tromboplastina plasmática	Activa al factor IX
XII	Factor Hageman	Se activa en contacto con superficies extrañas por medio de calicreína, convierte al factor XI en XIa
XIII	Pretransglutaminidasa o factor Laili-Lorand	Forma enlaces cruzados entre restos de lisina y glutamina contiguos de los filamentos de fibrina

Hemostasia secundaria

La generación de fibrina constituye la hemostasia secundaria. La fibrina se forma mediante reacciones bioquímicas de algunas proteínas del plasma llamadas factores de la coagulación, al vincularse con los vasos sanguíneos lesionados y con el tapón de plaquetas, de modo que se denomina tapón hemostático secundario. Las reacciones ocurren a manera de cascada, mediante ellas los factores de la coagulación inactivos circulantes (**zimógenos**) se transforman en enzimas activas a través de un proceso de activación secuencial. El sustrato final en la cascada es el fibrinógeno, mismo que cuando recibe la acción de la enzima final, trombina, se convierte en fibrina. Es preciso mencionar que la actividad proteolítica de los factores de la coagulación activados está limitada por inhibidores o reguladores naturales.

La hemostasia secundaria se divide para su estudio en tres vías: **intrínseca, extrínseca** y **común**. Las dos primeras son las vías de iniciación de la cascada de la coagulación, mientras que la tercera es donde confluyen las dos vías y desembocan en la conversión de fibrinógeno en fibrina (figura 33-1). Las vías son una serie de reacciones en las cuales las proteínas de la coagulación son activadas por proteólisis, y las formas activadas se designan por la letra "a" como subíndice, que significa "activado".

Además de dividirse en tres vías con base en las funciones secuenciales desempeñadas en la hemostasia, los factores de la coagulación pueden ser clasificados en tres grupos según sus propiedades físicas:

1. **Grupo de la protrombina.** Incluye a los factores II, VII, IX y X, también llamados factores dependientes de la vitamina K.
2. **Grupo del fibrinógeno.** Comprende a los factores I, V, VIII y XIII, conocido como grupo consumible ya que se consumen durante la formación de la fibrina y, por tanto, están ausentes en el suero.

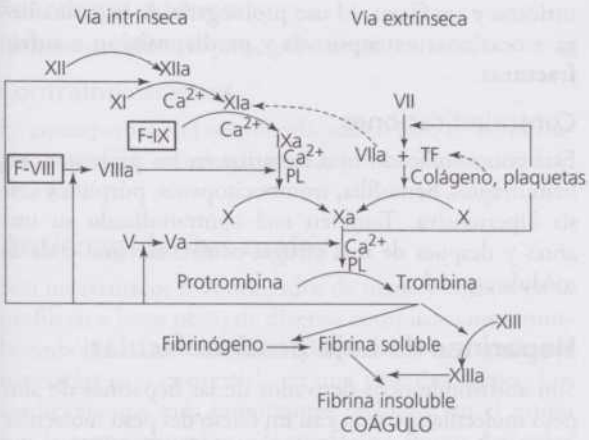

Figura 33-1. Vías intrínseca y extrínseca de la hemostasia.

3. **Grupo de contacto.** Incluye a los factores XI y XII, así como a las proteínas del plasma, precalicreína y a los cininógenos de alto peso molecular (AMPc), estos factores están implicados en la activación inicial de la vía intrínseca de la coagulación y requieren del contacto con una superficie cargada de modo negativo para su actividad.

Vía intrínseca

Sus componentes están contenidos dentro de la corriente circulatoria, de donde procede el nombre "intrínseca". La vía intrínseca es activada por el contacto de la sangre con una superficie artificial —como el vidrio— y ocurre por la activación del factor XII de la coagulación. El factor XII es considerado el iniciador de la vía intrínseca, ya que convierte la precalicreína en calicreína. En segunda instancia, la calicreína actúa sobre el factor XII para convertirlo en XIIa. El factor XIIa actúa sobre el factor XI para liberar XIa. En presencia de iones de calcio el factor XIa convierte al factor IX en IXa. Sobre la superficie de la membrana de las plaquetas se forma un complejo constituido por los factores IXa-X-VIII-fosfolípidos y calcio, el cual actúa sobre el factor X para convertirlo en Xa. En este punto se termina la vía intrínseca.

Vía extrínseca

La vía "extrínseca" recibe este nombre por el hecho de que requiere de un factor que no circula en la sangre, llamado **factor tisular**. Es una proteína que se sintetiza en el endotelio de los vasos sanguíneos de todos los tejidos y es secretada en respuesta a una lesión.

La vía extrínseca inicia con la activación del factor de coagulación VII por el factor tisular conocido como tromboplastina o factor III. El factor VII se une a la porción fosfolipídica del factor tisular por medio de sus residuos gamma-carboxiglutamato, utilizando iones de calcio y formando un complejo que provoca la activación del factor VIIa. El complejo VIIa-III-Ca^{++} actúa sobre el factor X convirtiéndolo en Xa. En este punto termina la vía extrínseca y se inicia la vía común.

Vía común

Incluye tres reacciones: la activación del factor X por los productos de las vías intrínseca y extrínseca, la conversión de la protrombina (factor II) a trombina (factor IIa) por el factor X activado y la escisión del fibrinógeno a fibrina por la trombina. La trombina es indispensable en la cascada de la coagulación porque de ella depende la generación de la fibrina que forma el coágulo sanguíneo. Además, activa al factor de la coagulación XIII que estabiliza las moléculas de fibrina en un tapón insoluble, además de que activa otros factores de la coagulación y de la agregación plaquetaria.

Fármacos utilizados en trastorno de la hemostasia

Los fármacos utilizados en los trastornos de la coagulación sanguínea incluyen a los anticoagulantes, antiplaquetarios, fibrinolíticos y coagulantes, los cuales se utilizan en estados clínicos diferentes:

1. Cuando conviene retrasar el proceso de coagulación (anticoagulantes y antiplaquetarios).
2. Si es necesario disolver los coágulos preformados (fibrinolíticos).
3. Por último, cuando es importante estimular el proceso de la coagulación.

Anticoagulantes

Son medicamentos que actúan para prevenir la formación de coágulos de sangre. Pueden también prevenir la formación de un nuevo coágulo o el engrosamiento de un coágulo existente, pero no los disuelven. Interfieren en uno o varios pasos de la cascada de la coagulación. Los anticoagulantes incluyen a las heparinas y los anticoagulantes orales.

Heparinas

Se dividen en heparina no fraccionada (o de alto peso molecular) y heparina de bajo peso molecular.

Heparina no fraccionada o de alto peso molecular

La heparina es uno de los fármacos prototipo del grupo. Es una mezcla de glucosaminoglucanos extraída del cerdo o bovino.

Farmacodinamia

La acción anticoagulante de la heparina se lleva a cabo de manera indirecta al **unirse a la antitrombina III, inactivando los factores de la coagulación IXa, Xa, XIa y XIIa y la trombina (factor IIa) lo que inhibe la conversión de fibrinógeno a fibrina**. La inactivación del factor Xa evita la conversión de protrombina a trombina y, por consiguiente, la trombosis.

Farmacocinética

La heparina se debe administrar por vía intravenosa o subcutánea, no es aplicada vía intramuscular porque puede ocasionar hematomas. Debido a su alta polaridad y tamaño molecular, no atraviesa con facilidad las membranas ni es absorbida a través de la mucosa gastrointestinal, tampoco atraviesa la placenta. Se une a las proteínas plasmáticas en 95%, tiene una vida media de 60 a 90 minutos. Es metabolizada en el hígado por la heparinasa y da compuestos de menor peso molecular que se excretan en la orina.

Indicación y dosis

La heparina se utiliza para la **prevención y tratamiento de trombosis venosa y de la tromboembolia pulmonar**. Es administrada después de un **infarto de miocardio**. También suele utilizarse para la prevención de la coagulación sanguínea durante los procedimientos de diálisis y durante la cirugía cardiaca. La dosis inicial usual es de 5 000 UI y más tarde 5 000 a 10 000 UI cada 4 o 6 horas.

Reacciones adversas

La **hemorragia** es el efecto adverso más frecuente, por lo regular en las mujeres ancianas y en los pacientes con insuficiencia renal. Además, el medicamento puede ocasionar trombocitopenia en 25% de los enfermos y reacciones de hipersensibilidad, como escalofríos, fiebre, urticaria y anafilaxis. El uso prolongado de heparina llega a ocasionar **osteoporosis** y **predisposición a sufrir fracturas**.

Contraindicaciones

Está contraindicado usar heparina en los pacientes con hemorragias, hemofilia, trombocitopenia, púrpura y crisis hipertensiva. También está contraindicado su uso antes y después de una cirugía ocular, cerebral o de la médula espinal.

Heparinas de bajo peso molecular

Son antitrombóticos derivados de las heparinas de alto peso molecular, poseen casi un tercio del peso molecular de éstas, lo que mejora sus propiedades farmacológicas. Este grupo está conformado por la **enoxaparina**, **dalteparina** y **tinzaparina**.

Enoxaparina

Es el prototipo de las heparinas de bajo peso molecular con un peso molecular promedio de alrededor de 4 500 daltones.

Farmacodinamia

La enoxaparina **potencia la acción del inhibidor de endógeno de la coagulación, la antitrombina III**. Aumenta la inhibición de la formación y actividad del factor Xa mediada por antitrombina III. Esta acción reduce la formación de los trombos.

Farmacocinética

Es administrada por vía endovenosa y subcutánea. Después de su aplicación subcutánea se absorbe de forma rápida y en su totalidad. La absorción es directamente proporcional a la dosis administrada. Su vida media es de 4 a 6 horas. El medicamento es metabolizado en hígado y se elimina a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La enoxaparina se usa en la **prevención de la enfermedad tromboembólica**, en el tratamiento de tromboembolismo venoso establecido, hemodiálisis, coagulación intravascular diseminada, adyuvante en el tratamiento del infarto agudo del miocardio, trombosis cerebrales, cirugía cardiaca, trombosis en pacientes con cáncer. La enoxaparina es utilizada a razón de 1 mg/kg cada 12 horas. La enoxaparina se presenta en ámpulas de 20, 40, 60, 80 y 100 mg.

Reacciones adversas

La **hemorragia** es la principal reacción adversa.

Contraindicaciones

La enoxaparina está contraindicada en caso de hemorragia, hemofilia, trombocitopenia, púrpura y amenaza de aborto.

Anticoagulantes orales

Son los fármacos más utilizados de manera común en la profilaxis a largo plazo de diversas complicaciones tromboembólicas. **Inhiben a las reductasas de la vitamina K** necesarias para convertirla en una vitamina activa. Los medicamentos más importantes incluidos en el grupo son la **acenocumarina** y la **warfarina** ambos derivados del dicumarol.

Acenocumarina

La acenocumarina es el prototipo de los anticoagulantes orales.

Farmacodinamia

Es un **análogo y antagonista competitivo de la vitamina K**, inhibe de forma gradual la síntesis hepática de los factores de la coagulación en los que intervienen la vitamina K (II, VII, IX y X).

Farmacocinética

Es administrada por vía oral y se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas, por lo general a la albúmina en 75%. Es distribuida de manera amplia en el organismo, atraviesa la placenta y también aparece en la leche materna. Tiene una vida media de 22 a 24 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada a través de orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

La acenocumarina se emplea para la **prevención y tratamiento de trombosis venosa y de la embolia pulmonar**. Además, es usada para reducir la tromboembolia en los pacientes con prótesis valvulares cardiacas y en el tratamiento de sujetos con arritmias cardiacas con alto riesgo de sufrir accidente cerebrovascular. La dosis inicial es de 4 a 12 mg y la de mantenimiento es de 4 a 8 mg. El fármaco se presenta en tabletas de 4 mg.

Reacciones adversas

La **hemorragia** es el efecto adverso más frecuente de los anticoagulantes orales, con frecuencia deben controlarse los tiempos de protrombina. También llega a ocasionar diarrea, flatulencia y alopecia.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hemorragia.

Antiplaquetarios

Los antiplaquetarios (también conocidos como antitrombóticos) son fármacos que interfieren con la agregación plaquetaria y retrasan la formación de coágulos. Los medicamentos de mayor uso clínico incluidos en el grupo son **ácido acetilsalicílico (aspirina)**, **clopidogrel** y **tirofibán**.

Ácido acetilsalicílico

Es un derivado del ácido salicílico que posee efecto antiinflamatorio-analgésico-antipirético. Además, posee **actividad antitrombótica, porque inhibe la agregación plaquetaria**. El ácido acetilsalicílico **bloquea la síntesis de tromboxano A_2** en las plaquetas de manera irreversible mediante la inhibición de la ciclooxigenasa tipo 1. El efecto antiplaquetario se produce cuando se usa a dosis muy bajas (menor de 300 mg/día) y dura de 24 a 48 horas.

Es usado por lo regular para la prevención de la coagulación arterial como en el **síndrome coronario agudo** y el **infarto agudo del miocardio**. El efecto adverso más importante es el sangrado.

Clopidogrel

El clopidogrel es un fármaco análogo de la ticlopidina.

Farmacodinamia

Bloquea de manera selectiva e irreversible al receptor de difosfato de adenosina (ADP) en las plaquetas.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral, se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Se une de manera extensa a las proteínas plasmáticas. Tiene una vida media de 8 horas, su efecto antiplaquetario se observa en 2 a 24 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se utiliza por lo normal para la **prevención de la tromboembolia arterial** en pacientes de alto riesgo, profilaxis de accidente cerebrovascular e infarto agudo del miocardio. La dosis habitual es de 75 mg una vez al día. El fármaco se presenta en tabletas de 75 mg.

Reacciones adversas

La reacción secundaria más frecuente relacionada con el medicamento es el **sangrado**. También puede ocasionar gastritis, dolor abdominal, diarrea y dispepsia.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad.

Tirofibán

El tirofibán es un medicamento nuevo que bloquea de manera competitiva la unión del fibrinógeno al **receptor plaquetario glucoproteína IIb/IIIa**; esta última interviene de forma esencial en la agregación plaquetaria, cuando se activa se une al fibrinógeno, lo que ocasiona la agregación plaquetaria mediada por éste. Debe administrarse sólo por vía intravenosa.

Está autorizado su uso en los pacientes con **angina inestable, infarto agudo del miocardio** y en aquellos sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. La reacción adversa más frecuente es el sangrado, sobre todo si se utiliza junto con heparina.

Fibrinolíticos

También denominados **trombolíticos**, son fármacos utilizados para disolver los coágulos preformados. **Activan el plasminógeno endógeno a plasmina**, enzima que a su vez degrada la fibrina y, por tanto, disuelve los coágulos preformados. Los medicamentos incluidos en este grupo son la **alteplasa**, **reteplasa**, **estreptocinasa** y la **urocinasa**. Todos éstos se utilizan por vía intravenosa.

Está autorizado su uso en el tratamiento de **infarto agudo del miocardio**, **embolia pulmonar** y **trombosis venosa profunda**.

El principal efecto adverso relacionado con estos fármacos es la hemorragia sistémica.

Coagulantes

Son medicamentos empleados en enfermedades con deficiencia de varios factores de la coagulación y que cursan con sangrado. Los coagulantes de mayor uso clínico son la **protamina** y la **fitonadiona**.

Protamina

La protamina es un fármaco que se usa para antagonizar los efectos de la heparina. **Actúa inhibiendo la formación y la actividad de la tromboplastina y, por tanto, la conversión de protrombina a trombina**. La protamina **interactúa con la heparina** y forma un complejo estable que anula el efecto anticoagulante de la heparina. La neutralización del efecto anticoagulante de la heparina se produce de manera inestable con una duración de 2 horas.

El fármaco es utilizado en caso de sobredosis de heparina. Un miligramo de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 80 a 100 unidades de heparina.

Los efectos colaterales más frecuentes son **hipotensión**, **bradicardia** y **disnea**.

Fitonadiona

Es un análogo sintético de la vitamina K, interviene como un cofactor para la activación de los factores de la coagulación que se sintetizan en el hígado (II, VII, IX y X). Su efecto sobre la coagulación inicia después de 6 a 12 horas por vía oral; en cambio, por vía intravenosa, su efecto inicia después de 1 a 2 horas y controla la hemorragia en 3 a 6 horas.

La fitonadiona es utilizada para el tratamiento y prevención de hipoprotrombinemia, prevención de enfermedad hemorrágica en el recién nacido y además es usada como **antídoto para controlar la hemorragia ocasionada por acenocumarina**.

Autoevaluación

1. Para reducir el riesgo de enfermedad vascular cerebral en un varón de 65 años de edad con antecedente de fibrilación auricular, su médico le receta un anticoagulante oral. Cuatro días después el paciente es llevado a urgencias debido a presencia de hemorragia. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el que con mayor probabilidad fue prescrito por su médico?
   a) Enoxaparina.
   b) Protamina.
   c) Acenocumarina.
   d) Fitonadiona.

2. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el de elección para controlar la hemorragia en el paciente mencionado en el numeral anterior?
   a) Fitonadiona.
   b) Clopidogrel.
   c) Protamina.
   d) Estreptocinasa.

3. ¿Cuál de las siguientes características corresponde a un fármaco con su acción correcta, que es empleado clínicamente en el tratamiento de los trastornos de la coagulación?
   a) Acenocumarina: bloquea de manera selectiva e irreversible al receptor de difosfato de adenosina.
   b) Clopidogrel: activa el plasminógeno a plasmina.
   c) Tirofibán: bloquea de manera competitiva la unión del fibrinógeno al receptor plaquetario glucoproteína IIb/IIIa.
   d) Alteplasa: bloquea la síntesis de tromboxano A_2.

4. Un hombre de 70 años de edad es llevado al servicio de urgencias, pues desde hace alrededor de una hora presenta dolor precordial de tipo opresivo y con irradiación a su hombro izquierdo. El electrocardiograma y las pruebas de las enzimas cardiacas indican un infarto agudo del miocardio debido a oclusión de la arteria descendente izquierda. ¿Cuál de los siguientes sería el manejo más adecuado para este paciente?
   a) Enoxaparina.
   b) Alteplasa.
   c) Aspirina.
   d) Heparina.

5. ¿Cuál de los siguientes fármacos **no debe** ser considerado para el tratamiento del paciente mencionado en el numeral anterior?
   a) Clopidogrel.
   b) Aspirina.
   c) Fitonadiona.
   d) Heparina.

Capítulo 34 Fármacos utilizados en el trabajo de parto

El trabajo de parto es el periodo de las contracciones regulares del útero que provocan el borramiento y la dilatación del cuello uterino.

Si la edad gestacional estimada es exacta, éste se inicia casi siempre dentro de las dos semanas a partir de la fecha estimada de internamiento (FEI), que corresponde a 280 días; sin embargo, puesto que solamente 3 a 5% de las pacientes pare en realidad en su FEI, se ha sugerido estratificar la fecha en términos de variabilidad (37 a 42 semanas).

Antes de comenzar el verdadero trabajo de parto, todas las estructuras pélvicas se preparan, el cuello uterino se reblandece y ocurren con más frecuencia las contracciones de Braxton-Hicks. Hasta el momento se desconoce con precisión qué es lo que desencadena el proceso, sin embargo, con la finalidad de comprender de una forma clara el mecanismo de acción de los fármacos utilizados en el trabajo de parto, considere de forma breve algunos aspectos científicos fundamentales de la fisiología de contractilidad uterina y de los mecanismos del inicio del trabajo que ofrecen un mejor entendimiento de los puntos más relevantes que están relacionados con dicho proceso.

Antes del inicio del trabajo de parto, el útero grávido presenta un proceso de activación. Durante éste, el útero se transforma de un órgano que no responde a estímulos, a uno muy sensible a uterotoninas capaces de intensificar las contracciones que caracterizan la labor de parto. Esto se expresa en relación con las fases uterinas propias de este proceso al pasar de una etapa de reposo (fase 0) a la de preparación uterina para el alumbramiento (fase 1) y, en consecuencia, al inicio de los tres periodos del trabajo de parto (fase 3).

Lo anterior lleva, por tanto, a la aparición de agentes uterotrópicos que provocan la activación del útero y otros uterotónicos que promueven la contractilidad del útero. Los agentes uterotrópicos facilitan la actividad contráctil del miometrio con la producción de receptores de oxitocina, uniones gap y el reblandecimiento del cuello uterino. Por otra parte, los uterotónicos promueven un aumento en las concentraciones de calcio intracelular (citoplásmico), como oxitocina, prostaglandinas y endotelina-1. Esto tiene lugar a través de la activación del receptor de oxitocina (ROT) que produce la hidrólisis del fosfatidilinositol y, con ello, la formación de fosfatos de inositol para producir la liberación de calcio de los depósitos intracelulares del retículo sarcoplásmico. Estos aumentos de calcio favorecen el incremento de la producción de prostaglandinas al activar las fosfolipasas dependientes de calcio que sirven para movilizar ácido araquidónico a partir de las formas almacenadas, los glicerofosfolípidos. La fosforilación de la cadena ligera de miosina catalizada por la cinasa de la cadena ligera de miosina es activada por calcio, para activar la ATPasa y la consecuente interacción actina y miosina.

Otras importantes proteínas en el inicio del trabajo de parto son las citocinas. Se ha presentado la hipótesis que la interleucina 1 beta (IL-1 beta) y la interleucina 6 (IL-6) inducen la expresión del gen ROT en células del miometrio humano mediado, además, por el factor de

necrosis tumoral alfa (TNFα) e IL-6 en extractos nucleares de estas células que caracterizan de manera fundamental el promotor del gen ROT. Es posible que una variedad de cascadas de señalización lleguen a ser activadas para una regulación de la transcripción del gen ROT miometrial. La estructura del gen ROT en su región promotora soporta una función potencial para las citocinas proinflamatorias como moduladores de la transcripción del gen ROT. La síntesis y liberación de citocinas por el corion humano y el amnios, ocurre en respuesta a estímulos inflamatorios y bacterianos. Se ha observado que las concentraciones de estas sustancias se incrementan en el trabajo de parto a término y pretérmino en presencia de infección intrauterina. Confirmando dicha aseveración, se han observado incrementos significativos de PGE_2 por estímulo de IL-1β, TNFα y lipopolisacárido en tejidos tomados antes y después del trabajo de parto.

Otros puntos importantes a destacar en el inicio del trabajo de parto son los cambios producidos en la anatomía y fisiología normal del cuello uterino; el cual está compuesto de forma predominante por tejido conjuntivo que le da soporte al mismo, a fin de evitar cambios en su estructura que permitieran su borramiento y dilatación, lo que marca la pauta en la terapia de la amenaza de parto pretérmino. En relación con la funcionalidad cervical, las prostaglandinas (sobre todo PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$) tienen una función fundamental en los cambios cervicales durante el trabajo de parto, lo cual promueve la permeabilidad vascular, con la consecuente infiltración de neutrófilos que producen citocinas activadoras de la producción de colagenasas por parte de los neutrófilos; esto último propicia la degradación del colágeno cervical y, por tanto, precipita la consecuente dilatación y borramiento cervical.

También se han encontrado cifras elevadas de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida a nivel placentario en mujeres embarazadas con parto pretérmino. Tal elevación ha sido relacionada con factores relacionados, como procesos infecciosos, hipóxicos y de estrés que elevan el cortisol. A su vez, la elevación de las concentraciones de CRH se relaciona con un incremento en los niveles de estriol, mismo que se ha detectado elevado incluso antes del inicio de parto pretérmino; con la producción de coadyuvantes en el inicio del trabajo de parto, como son las prostaglandinas, receptores de oxitocina y las brechas de unión.

El trabajo de parto se divide en tres periodos o fases: 1) **de borramiento y dilatación cervical,** 2) **de expulsión del feto y** 3) **de alumbramiento**.

La fase de borramiento empieza desde el inicio de las contracciones propias de trabajo de parto hasta la dilatación completa. Dura alrededor de 12 a 24 horas en mujeres primigestas y entre 6 y 12 horas en multigestas.

El periodo de expulsión del feto principia desde la dilatación completa hasta el nacimiento del producto, y dura 2 horas en primigesta y 30 minutos en multigesta.

La tercera etapa inicia desde la expulsión del recién nacido hasta finalizar el alumbramiento y no debe exceder de 30 minutos.

Ahora bien, desde la perspectiva del feto, el mecanismo del trabajo de parto implica el desplazamiento progresivo hacia abajo a través de la pelvis al seguir los movimientos indispensables llamados cardinales: este encajamiento inicia días a semanas antes del trabajo de parto en primigrávidas y cuando comienza este trabajo en multigrávidas, la flexión del cuello permite el descenso del occipucio; el menor diámetro posible de la cabeza fetal se desplaza hacia abajo a través de la pelvis, más tarde, el descenso progresivo de la cabeza conforme el cuello uterino se adelgaza y el segmento inferior del útero se alarga, la rotación interna ocurre durante el descenso; el vértice gira desde una posición transversa a una posterior o anterior para pasar las espinas ciáticas, la extensión es presentada a medida que la cabeza fetal distiende el perineo y el occipucio pasa por debajo de la sínfisis, en la rotación externa de la cabeza se observa luego de salir al exterior para adoptar una posición transversa y permitir que los hombros giren de una manera interna hacia una posición anteroposterior, con la consecuente expulsión completa del recién nacido (ver figura 34-1).

Medicamentos utilizados en el trabajo de parto

Los fármacos que contraen el útero tienen dos finalidades específicas: inducción o conducción del trabajo de parto. La **inducción** es el procedimiento mediante el cual se provoca el inicio del trabajo de parto; en tanto que la **conducción** permite regularizar la dinámica uterina en una paciente que ya se encuentra en trabajo de parto.

Los medicamentos más empleados en la ginecoobstetricia para la inducción o la conducción del trabajo de parto y el puerperio incluyen a la **oxitocina**, **ergonovina** y **prostaglandinas**.

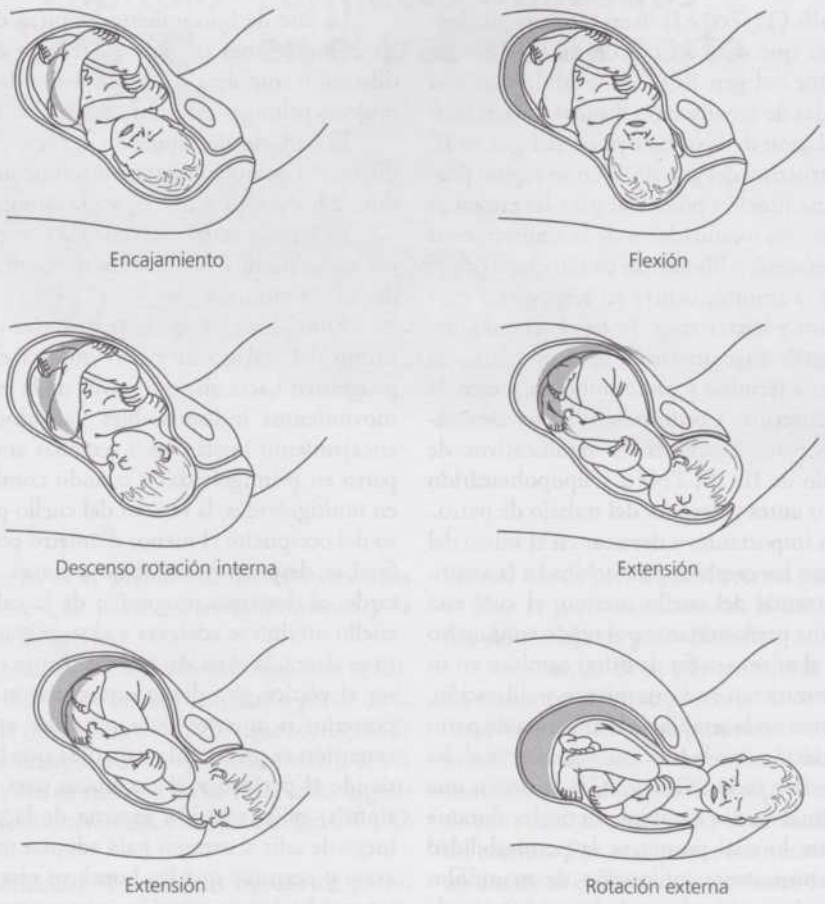

Figura 34-1. Movimientos cardinales del trabajo de parto.

Oxitocina

Es **sintetizada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo**, es el medicamento más utilizado en el trabajo de parto.

Farmacodinamia

La oxitocina actúa sobre los receptores específicos en el miometrio, sobre todo al final del embarazo. **Incrementa las concentraciones intracelulares de calcio y favorece la contracción musculouterina**. Además, **regula las propiedades contráctiles de las células miometriales** y desencadena la producción de prostaglandinas por las células del endometrio, de manera secundaria, puede dilatar y borrar el cuello uterino.

Farmacocinética

Es factible administrarla por vía intramuscular, intravenosa e intranasal mediante una solución en nebulización. Tiene una vida media de 1 a 6 minutos. Es metabolizada en hígado y eliminada a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

Es utilizada para **inducir y estimular el trabajo de parto o ambos fines**. También se le prescribe en el **tratamiento y prevención de la hemorragia posparto y posaborto**. Otra indicación pertinente es en el control de la hipotonicidad uterina en el tercer periodo del parto. Además, es usada en el tratamiento del aborto inevitable o incompleto. Se utiliza en aerosol nasal para estimular la **expulsión de leche en las mujeres que lactan**.

La dosis que se maneja en la inducción del parto es de 5 UI de oxitocina disuelta en 1 000 ml de solución glucosada a 5%. Al inicio es empleada en 1 a 2 ml/minuto y la dosis aumenta de forma gradual cada 15 a 30 minutos hasta alcanzar contractilidad uterina regular. La oxitocina está disponible en ampolletas de 5 UI.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias informadas después de su administración incluyen **náuseas**, **vómitos**, **hipotensión transitoria** y pulso irregular. En dosis altas provoca contractura uterina intensa y prolongada, rotura uterina, arritmia fetal, bradicardia fetal, daño fetal, asfixia, muerte fetal y materna.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de desproporción cefalopélvica, prolapso del cordón umbilical, sufrimiento fetal, y en urgencias obstétricas que requieren cirugía, tampoco debe utilizarse después de cirugía uterina. Además, debe evitarse administrarla en caso de que el paciente tenga hipersensibilidad a simpaticomiméticos.

Ergonovina

La ergonovina es un agonista parcial de los receptores alfa-adrenérgicos y triptaminérgicos.

Farmacodinamia

Estimula de manera directa las contracciones del músculo liso del útero, por lo regular las contracciones rítmicas.

Farmacocinética

Se puede usar por vía oral, intramuscular e intravenosa. Es absorbida en el tubo digestivo. Su metabolización ocurre en hígado y es eliminada en la orina y la leche materna.

Indicación, dosis y presentación

La ergonovina es utilizada por lo regular para **prevenir o para tratar hemorragias en el posparto**. La dosis que se maneja es de 200 a 400 microgramos diluidos en 5 ml de solución salina cada 2 a 4 horas hasta cinco dosis. El medicamento se presenta en ampolletas de 1 ml, por lo general se aplica por vía intramuscular.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes informadas después de la administración de la ergonovina incluyen alteraciones gastrointestinales: **náuseas**, **vómito**, **diarrea** y **dolor abdominal**; síntomas cardiovasculares: **palpitaciones**, dolor torácico, bradicardia, hipertensión y alteraciones del sistema nervioso central; cefalea, mareo, vértigo y alucinaciones.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con hipertensión arterial, amenaza de aborto espontáneo, inicio o durante el trabajo de parto.

Dinoprostona

El gel de dinoprostona es un **análogo de las prostaglandinas E_2**, produce maduración del cuello uterino para el inicio del trabajo de parto.

Farmacodinamia

Su mecanismo de acción sobre la maduración del cuello uterino es desconocido. Se ha especulado que el medicamento estimula la hemodinámica cervical que, a su vez, favorece la maduración.

Indicación, dosis y presentación

El gel dinoprostona es administrado por vía endocervical, está indicado sobre todo en embarazadas a término, cuyas condiciones del cuello uterino no están propicias para el inicio del trabajo de parto. Se recomienda por lo usual en caso de óbito fetal. La dosis recomendable es de 0.5 mg administrada una sola vez. El medicamento está disponible en jeringas que contienen 0.5 mg.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios después de la aplicación del medicamento son, por lo común, **sensación de calor en la vagina**, vómito, diarrea, alteraciones en la contractilidad uterina y cambios intraparto en la frecuencia cardiaca del feto por polisistolia o hipersistolia.

Contraindicaciones

El gel dinoprostona está contraindicado en los siguientes casos: antecedente de cesárea o de cirugía mayor del útero, desproporción cefalopélvica, gran multiparidad e hipersensibilidad a las prostaglandinas.

Autoevaluación

1. Durante el trabajo de parto, la fase en la cual se inicia la dilatación cervical hasta la expulsión del producto corresponde al:
   a) primer periodo.
   b) segundo periodo.
   c) tercer periodo.
   d) cuarto periodo.

2. La oxitocina es sintetizada en:
   a) núcleo supraóptico.
   b) núcleo estriado.
   c) núcleo caudado.
   d) glándulas suprarrenales.

3. La vida media de la oxitocina es de:
   a) 10 a 20 minutos.
   b) 20 a 30 minutos.
   c) 1 a 6 minutos.
   d) 30 a 40 minutos.

4. ¿Cuál de las siguientes no es una reacción adversa de la oxitocina cuando se usa a dosis altas?
   a) Leucopenia.
   b) Rotura uterina.
   c) Arritmia fetal.
   d) Muerte fetal.

5. ¿Cuál de las siguientes no es una contraindicación para administrar oxitocina?
   a) Sufrimiento fetal.
   b) Epilepsia.
   c) Desproporción cefalopélvica.
   d) Prolapso del cordón umbilical.

6. Es un medicamento que actúa como análogo de las prostaglandinas E_2. Produce maduración del cuello uterino para el inicio del trabajo de parto.
   a) Oxitocina.
   b) Dinoprostona.
   c) Ergonovina.
   d) Misoprostol.

7. Después de un parto prolongado, un residente de tercer año de ginecoobstetricia observa en su paciente una hemorragia persistente sin laceración vaginal ni cervical, en tanto que el fondo uterino está blando; así que decide iniciar manejo con un medicamento. ¿Cuál de los siguientes es el más adecuado en este caso?
   a) Indometacina.
   b) Ergonovina.
   c) Dinoprostona.
   d) Ondansetrón.

Capítulo 35 Fármacos antineoplásicos

El nombre de antineoplásicos alude a un grupo de fármacos empleados para el tratamiento de las neoplasias. Desde el punto de vista etimológico, la palabra "neoplasia" proviene del griego *blastoma* (*blastos* significa "germen" y *oma*, "tumor"). Así pues, las neoplasias son una serie de modificaciones que se producen en los diferentes tejidos de los organismos vivos, caracterizadas por un crecimiento causado por multiplicación celular descontrolada.

En su mayor parte, las células de los tejidos de los organismos vivos se dividen con un cierto ritmo característico, sustituyendo las células que mueren, manteniendo así un equilibrio. Esa división se realiza en forma ordenada, de modo que ocurre una sustitución gradual de las células muertas.

Cuando aparece un tumor, las células evaden a la acción de los factores que controlan las mitosis, reproduciéndose en exceso y ocasionando graves daños en el organismo. Hay dos tipos de tumores, benignos y malignos. La mayor parte de los primeros —con algunas excepciones— crecen de manera lenta y uniforme durante un lapso de años, quizá incluso entren en periodos en los que no crecen e incluso en ocasiones dejan de crecer debido a factores hormonales, compresión del riego sanguíneo y otros factores no determinados.

El nombre genérico para los tumores malignos es "cáncer", sus células presentan un amplio margen de diferenciación, desde bien diferenciadas a completamente indiferenciadas. La mayor parte de los cánceres crecen con rapidez y con el tiempo se propagan a sitios distantes y causan la muerte.

Por ello, el tratamiento de los tumores malignos conlleva emplear dos o más agentes en forma simultánea para inhibir el crecimiento de las neoplasias en las diferentes fases del ciclo celular.

El ciclo celular constituye el proceso básico en la génesis de nuevas células. Comprende los procesos que ocurren desde la formación de una célula hasta su propia división en dos células hijas. El estudio clásico de la división celular estableció dos amplias etapas del ciclo celular: interfase y mitosis (figura 35-1).

La **interfase** envuelve la mayor complicación fisiológica, es caracterizada por la gestación celular con la duplicación de los componentes de la célula madre. Esta etapa, a su vez, se divide en tres periodos denominados G_1, S y G_2.

El **periodo G_1**, conocido como primera fase de crecimiento, es iniciado con una célula hija la que proviene de la división de la célula madre. Esta célula aumenta de tamaño, se sintetiza nuevo material citoplásmico sobre todo proteínas y RNA. Es el periodo que más variación de tiempo presenta, puede durar días, meses o años. Las células que no se dividen de nuevo —como es el caso de las células nerviosas— pasan toda su vida en este periodo. Cuando eso ocurre recibe el nombre de **G_0**, ya que las células se retiran del ciclo celular.

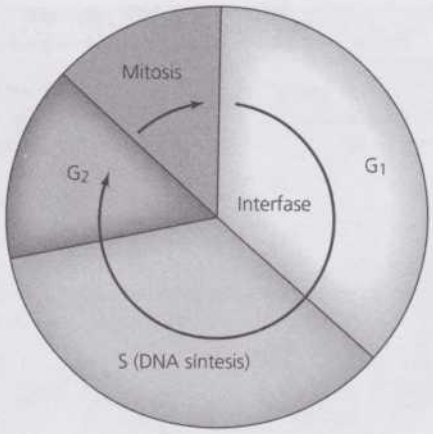

Figura 35-1. Ciclo celular.

El **periodo S** (o de síntesis) es caracterizado como la etapa discreta de la interfase en la cual ocurre la duplicación del DNA y de los cromosomas.

En el **periodo G_2** (o segunda fase de crecimiento) tienen lugar los preparativos necesarios para la mitosis, aquí se sigue sintetizando RNA y proteínas, el final del periodo queda marcado con la aparición de cambios en la estructura celular, mismos que indican el principio de la mitosis.

La **mitosis** es cuando ocurre la división nuclear y citoplasmática, lapso que se divide en cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase. Este proceso consiste, de manera esencial, en la distribución a dos células hijas de los materiales celulares duplicados durante la interfase previa.

Como ya se comentó, el ciclo celular depende de forma básica de la duplicación del material genético (DNA), de la síntesis de proteínas necesarias para la duplicación citoplásmica y de la formación del huso mitótico que promueve la emigración cromosómica para los polos de las células hijas.

Por tanto, cualquier sustancia que afecte la síntesis de DNA y RNA o proteínas, así como la formación del huso, debe inhibir la proliferación; como ya se explicó, tales sustancias reciben el nombre de **antineoplásicos** y actúan en las diferentes fases del ciclo celular.

Tratamiento de las neoplasias

El objetivo fundamental de los antineoplásicos es la destrucción de las células cancerosas al tiempo que afecta lo menos posible a las células normales. No obstante, es importante mantener, dentro de lo posible, una buena calidad de vida del paciente controlando de modo adecuado el dolor, las náuseas, los vómitos y otros síntomas que pueden aparecer, bien como resultado de la enfermedad o de la administración del antineoplásico.

En general el tratamiento de los tumores se divide en **tratamiento en etapas tempranas y tratamiento en etapas avanzadas**. Un tumor se encuentra en etapa temprana cuando es pequeño, no hay invasión a órganos o tejidos vecinos ni existe propagación a sitios distantes. El tratamiento de elección para todo tumor que reúne estas características es la cirugía. Pero en ocasiones es factible utilizar la radioterapia antes o después de la intervención quirúrgica con el fin de aumentar las posibilidades de curación.

En contraste, cuando un tumor es grande, invade órganos o tejidos vecinos y se propaga a sitios distantes, es considerado como que se halla en etapa avanzada. En este caso, los antineoplásicos pueden ser usados con fines curativos o paliativos.

Los antineoplásicos tienen unas características especiales que los hacen diferentes a otros grupos farmacológicos, son fármacos con un estrecho margen terapéutico, una elevada toxicidad y suelen inducir la aparición de resistencia en las células cancerosas.

El margen terapéutico de estos medicamentos es tan estrecho que los efectos adversos pueden aparecer antes que los terapéuticos, por lo que es muy importante que la dosificación sea lo más exacta posible, en función del peso y otras medidas antropométricas o considerando la superficie corporal del paciente.

En cuanto a su elevada toxicidad, la razón fundamental de ella es que los medicamentos no actúan sólo sobre las células tumorales sino también sobre las sanas, en especial sobre las células con mayor velocidad de división como las de la mucosa digestiva, la médula ósea y los folículos pilosos.

La resistencia de algunas células tumorales a los antineoplásicos en ocasiones es natural, varios tumores son resistentes a determinados antineoplásicos, pero también se puede adquirir durante el tratamiento farmacológico.

Clasificación de los antineoplásicos

Los antineoplásicos pueden clasificarse en distintos grupos según su origen, su actividad bioquímica y su sitio de acción en la célula; estos grupos incluyen:

1. Antimetabolitos.
2. Agentes de alquilación.
3. Productos naturales.
4. Antineoplásicos hormonales.
5. Agentes diversos.

Antimetabolitos

Los antimetabolitos, a su vez, se dividen en:

a) Análogos del ácido fólico: metotrexato.
b) Análogos de la pirimidina: citarabina, 5-fluorouracilo y capecitabina.
c) Análogos de la purina: mercaptopurina y tioguanina.

Metotrexato

Es un antimetabolito análogo del ácido fólico con propiedades citotóxicas; es de los más utilizados en la clínica.

Farmacodinamia

Actúa sobre la fase S del ciclo celular, inhibe a la enzima reductasa de dihidrofolato e impide la formación del ácido tetrahidrofólico, acción que impide la síntesis de DNA, RNA y proteínas.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral, intramuscular, intravenosa e intratecal. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 2 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 60%. Su vida media es de 10 horas. Se metaboliza en hígado y se elimina en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

El metotrexato se emplea para tratar a los pacientes con:

1. **Psoriasis grave e incapacitante.** La dosis empleada es de 2.5 mg por vía oral durante cinco días.
2. **Coriocarcinoma y otros tumores trofoblásticos.** La dosis que se administra por vía oral o intramuscular es de 15 a 30 mg/día durante cinco días.
3. **Leucemias agudas.** Es utilizada por vía oral, IM, IV, 3.3 mg/m^2 de superficie corporal/día durante 4 a 6 semanas.
4. **Cáncer mamario**, se utiliza por vía intravenosa 10 a 60 mg/m^2 de superficie corporal.
5. **Cáncer de cabeza y cuello**; la dosis recomendada por vía IV es de 240 a 1 080 mg/m^2 de superficie corporal.

El metotrexato ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de la **artritis reumatoide resistente** a otros fármacos. Su presentación es en tabletas de 2.5 mg y ampolletas de 50 y de 500 mg.

Reacciones adversas

El metotrexato ocasiona **depresión de la médula ósea** (leucocitopenia, trombocitopenia, aplasia de la médula ósea), alteraciones gastrointestinales graves, insuficiencia renal por la precipitación de cristaluria. También puede ocasionar alopecia, cefalea y **hepatotoxicidad**.

A fin de revertir los efectos tóxicos del metotrexato, sobre la médula ósea se requiere hidratación completa para evitar la cristaluria. Además, se utiliza como antídoto profiláctico el **ácido folínico (leucovorina)**, es una forma de ácido fólico que actúa de manera directa sin la necesidad de ser reducido por la dihidrofolato reductasa.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de desnutrición, infecciones graves, depresión de médula ósea, úlcera péptica, nefropatía e insuficiencia hepática.

Citarabina o arabinósido de citosina (ARA-C)

Es el antimetabolito más importante que se usa en el tratamiento de las leucemias.

Farmacodinamia

La citarabina es convertida de forma intracelular en el trifosfato del nucleótido, este compuesto es un **inhibidor eficaz de la síntesis de DNA polimerasa. Actúa en la fase S** del ciclo celular.

Farmacocinética

Es administrada por vía intravenosa o intratecal. No es activa por la vía oral debido a la degradación por parte de la histidina deaminasa presente en el epitelio gastrointestinal y en el hígado. Se distribuye con rapidez en el organismo. Su vida media es de entre 7 a 20 minutos. Es metabolizada en hígado, plasma y riñones y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La citarabina se usa esencialmente para el tratamiento de **leucemia mielocítica aguda**. La dosis empleada por vía IV es de 100 a 200 mg/m^2 de superficie corporal por día en infusión continua durante 5 a 10 días. Se repite cada dos semanas. El medicamento está disponible en ampolletas de 500 mg.

Reacciones adversas

La citarabina ocasiona **depresión de la médula ósea** importante y puede ocasionar leucocitopenia, trombocitopenia y anemia graves. Además, ocasiona alteraciones gastrointestinales y alopecia.

Contraindicaciones

No se recomienda la administración del fármaco en casos de insuficiencias hepática y renal, infecciones virales y depresión de médula ósea.

Fluorouracilo

Es un antimetabolito antagonista de la pirimidina que inhibe a la timidilato sintetasa, lo que ocasiona inhibición de la síntesis de DNA. Se administra por vía tópica y parenteral.

Indicación, dosis y presentación

Es usado por lo regular en el tratamiento de tumores sólidos como **carcinomas de mama**, **colon**, **páncreas**, **recto** y **estómago**. Por vía tópica se utiliza para el tratamiento de las queratosis premalignas y los carcinomas de las células basales superficiales. Está disponible en solución inyectable, 50 mg/ml. Por vía oral se administran 600 mg/m^2/día, después de comer, durante seis días consecutivos; por vía tópica se realizan de 1 a 2 aplicaciones/día durante 3 a 4 semanas.

Reacciones adversas

El fluorouracilo es un medicamento que provoca mielodepresión importante.

Mercaptopurina

Farmacodinamia

Es análogo de la purina, **actúa en la fase S del ciclo celular donde impide la síntesis de ácidos nucleicos**.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral. Se absorbe en forma variable en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas son alcanzadas después de 2 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada en la orina.

Indicación, dosis y presentación

La mercaptopurina es útil para el tratamiento de las **leucemias**. La dosis recomendada por vía oral es de 2.5 mg/kg/día en dosis única. La mercaptopurina se presenta en tabletas de 50 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias más comunes del medicamento son **alteraciones gastrointestinales**, prurito, erupción cutánea, leucopenia, trombocitopenia, anemia e ictericia.

Contraindicaciones

Está contraindicada durante el embarazo, lactancia y en caso de hipersensibilidad.

Agentes de alquilación

Son fármacos que se unen al DNA, formando enlaces covalentes con grupos alquilo creando puentes de unión entre dos cadenas de DNA, de esta manera, producen lesiones estructurales pues impiden duplicación, trascripción, síntesis de proteínas, mitosis, determinando, de esta forma, la muerte celular. Los agentes de alquilación se dividen en:

a) Mostazas nitrogenadas.
b) Etileniminas.
c) Alquilsulfonatos.
d) Nitrosureas.
e) Triazenos.

Mostazas nitrogenadas

Se clasifican en: ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucil y mecloretamina.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es el mejor representante de las mostazas nitrogenadas.

Farmacodinamia

Actúa como alquilante, **evita la división celular**. Esto produce como consecuencia alteración en el crecimiento y provoca la muerte celular.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral e intravenosa. Se absorbe en el tubo digestivo. Se une a las proteínas plasmáticas en 50%. La vida media después de la administración IV es de 6 a 7 horas. Se distribuye en todo el organismo. Es metabolizada en hígado y eliminada en la orina.

Indicación, dosis y presentación

La ciclofosfamida tiene un amplio espectro de actividad antitumoral e inmunosupresora. Se usa como parte de

los regímenes combinados para el tratamiento de los **linfomas**, **cánceres de mama**, **de vejiga**, **de pulmón de células pequeñas, de ovario** y diversas enfermedades malignas de la infancia. También es empleada en altas dosis con el trasplante de médula autóloga para el tratamiento de los linfomas refractarios.

La dosis recomendada, tanto oral como intravenosa, es de 40 a 50 mg/kg de peso como dosis única. El fármaco está disponible en tabletas de 50 mg y ampolletas de 200 y 500 mg.

Reacciones adversas

El efecto colateral más frecuente y grave relacionado con el uso de la ciclofosfamida es la **cistitis hemorrágica**; para evitarlo es recomendable utilizar la ciclofosfamida junto con el **mesna** que forma un complejo con la acroleína, el metabolito de la ciclofosfamida que produce toxicidad en la vejiga urinaria.

Otros efectos colaterales relacionados con la ciclofosfamida incluyen anorexia, náuseas, vómitos y alopecia.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de insuficiencias hepática, renal e hipersensibilidad.

Etileniminas

Se han clasificado como etileniminas a la tiotepa y a la altretamina.

Tiotepa

Farmacodinamia

La tiotepa es un agente alquilante citotóxico. **Modifica la integridad del DNA y su función**. Actúa en cualquier etapa del ciclo celular. Pero su toxicidad se lleva a cabo por lo regular en la fase S y G_2 del ciclo celular.

Farmacocinética

Es administrada por vía intravenosa. Su vida media es de 1 a 2 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La tiotepa se emplea sobre todo para tratar a pacientes con **cánceres mamario**, ***ovárico*** y **vesical**. La dosis total por sesión es de 0.3 a 0.4 mg/kg; misma que debe repetirse cada semana. Está disponible en ampolletas de 15 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes informadas son amenorrea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómito, anorexia, mareo y cefalea.

Contraindicaciones

No se recomienda su administración en pacientes con daño renal, hepático o de médula ósea y en caso de hipersensibilidad.

Alquilsulfonatos

El busulfán es el medicamento principal de este grupo.

Busulfán

Farmacodinamia

Es un agente citotóxico eficaz que **actúa en la fase S del ciclo celular**.

Farmacocinética

Es administrado por vía oral. Se absorbe en el tubo digestivo. Su vida media es de 2 a 3 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado por la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se usa de manera exclusiva para el tratamiento de la **leucemia mielocítica crónica**. La dosis empleada por vía oral es de 4 a 8 mg/día. Se presenta en tabletas de 2 mg.

Reacciones adversas

Además de su actividad mielosupresora, este medicamento tiene algunas reacciones adversas poco habituales. Puede ocasionar **pigmentación generalizada de la piel**, ginecomastia, amenorrea, esterilidad, impotencia sexual y fibrosis pulmonar.

Contraindicaciones

No se utiliza en aquellos que presentan hipersensibilidad al compuesto.

Nitrosureas

Las nitrosureas se clasifican en lomustina, carmustina, semustina y estreptozocina.

Lomustina

Farmacodinamia

Actúa en la fase S del ciclo celular e impide la duplicación del DNA.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal y se distribuye por todo el organismo, atraviesa la barrera hematoencefálica. Su vida media es de 16 horas a 2 días. Es metabolizada en el hígado y eliminada a través de orina, heces y pulmones.

Indicación, dosis y presentación

Es utilizada como tratamiento adyuvante a la cirugía y a la radioterapia o en combinación con otros quimioterapéuticos para tratar **linfomas, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de células pequeñas del pulmón, carcinoma primario de cerebro y melanomas malignos**. La dosis que se utiliza tanto en niños como en adultos es de 130 mg/m^2 de superficie corporal como dosis única cada seis semanas. La lomustina está disponible en cápsulas de 10, 40 y 100 mg.

Reacciones adversas

Con la dosis terapéutica del fármaco se producen náuseas, vómito, estomatitis, caída de cabello, hepatotoxicidad y fibrosis pulmonar. El efecto secundario más común y grave es la **depresión de médula ósea**.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes que presentan hipersensibilidad al compuesto y además en sujetos con leucemia y trombocitopenia.

Triazenos

La dacarbacina es el único medicamento de este grupo que se utiliza.

Dacarbacina

Es un antineoplásico no específico.

Farmacodinamia

No se conoce bien su mecanismo de acción; se cree que actúa inhibiendo la síntesis de DNA.

Farmacocinética

Es administrada por vía intravenosa. Su vida media es de 5 horas. Es metabolizada en el hígado y eliminada en la orina.

Indicación, dosis y presentación

La dacarbacina a menudo es empleada para el tratamiento de melanoma maligno metastásico, la dosis usada es de 2 a 5 mg/kg/día durante 10 días. Se puede repetir en intervalos de 21 días. El fármaco se presenta en ampolletas de 100, 200, 500 y 1 000 mg.

Reacciones adversas

Hasta 90% de los pacientes que reciben el medicamento presentan náuseas, anorexia, vómito. La reacción secundaria más grave es la depresión del sistema hematopoyético. Con la dosis terapéutica puede producirse caída de cabello, dolor muscular, estomatitis y hepatotoxicidad.

Contraindicaciones

No se debe utilizar en pacientes hipersensibles al compuesto y en caso de depresión de médula ósea.

Productos naturales

Son sustancias naturales producidas por microorganismos, por lo general hongos, los cuales interfieren en el crecimiento de otras células vivas. Se clasifican en:

1. Antibióticos.
2. Agentes alcaloides de la vinca.
3. Agentes antineoplásicos antimicrotubulares.
4. Agentes antineoplásicos inhibidores mitósicos.
5. Agentes antineoplásicos inhibidores de la topoisomerasa I.

Antibióticos

Los fármacos más importantes incluidos en el grupo son doxorrubicina, dactinomicina, daunorrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina.

Doxorrubicina

Es el prototipo del grupo y uno de los antineoplásicos más utilizado.

Farmacodinamia

Es un antibiótico que **actúa en la fase S del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de DNA y RNA**.

Farmacocinética

Se administra por vía intravenosa. Su vida media es de 16 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada en la bilis.

Indicación, dosis y presentación

La doxorrubicina se emplea **sola o también combinada con otros quimioterapéuticos** para tratar el tumor de

mama, de vías genitourinarias, tiroides, pulmones, estómago, sarcomas de tejidos blandos, enfermedad de Hodgkin, tumores de Wilms, neuroblastomas, cáncer testicular y leucemias agudas.

La dosis empleada es de 60 a 75 mg/m^2 de superficie corporal como dosis única. Se repite cada 21 días. La doxorrubicina está disponible en ampolletas de 10 y 50 mg.

Reacciones adversas

El efecto colateral más frecuente y grave relacionado con el uso del medicamento es la **miocardiopatía** (insuficiencia cardiaca tardía).

Contraindicaciones

El medicamento no se debe utilizar en caso de insuficiencia cardiaca, depresión de médula ósea y en aquellos que han recibido dosis acumulativa total de doxorrubicina.

Antineoplásicos alcaloides de la vinca

Actúan al impedir la formación de los microtúbulos y del huso mitótico, son más activos durante la mitosis en la metafase. Los más importantes de este grupo son vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina.

Vincristina

La vincristina es el fármaco prototipo del grupo.

Farmacodinamia

Se une a la tubulina e inhibe la formación de microtúbulos. **Actúa en las fases M y S del ciclo celular**, bloqueando el acoplamiento del huso mitótico.

Farmacocinética

Es administrada por vía intravenosa, es metabolizada en hígado y eliminada por bilis, heces y orina.

Indicación

Se emplea en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de las **leucemias agudas**, **linfoma de Hodgkin** y otros linfomas, neuroblastoma.

Reacciones adversas

La vincristina produce **neuropatía periférica**, alopecia y estreñimiento.

Contraindicaciones

No debe administrarse en caso de hipersensibilidad y embarazo.

Agentes antineoplásicos antimicrotubulares

Los medicamentos de este grupo **actúan en la fase M del ciclo celular**, bloquean el desacoplamiento del huso mitótico. Los fármacos incluidos dentro del grupo son el docetaxel y el paclitaxel.

Docetaxel

Farmacodinamia

Es un derivado del taxano, produce una **estabilización de los microtúbulos**, interfiere en su función, lo que provoca detención de la mitosis. **Actúa en la fase M del ciclo celular**.

Farmacocinética

Es administrado por vía intravenosa, es metabolizado en el hígado, eliminado en 75% por las heces y el resto por la orina.

Indicación

El docetaxel se utiliza para el tratamiento de **cánceres de ovario y de mama en etapas avanzadas**. Además, es empleado para el manejo del cáncer de próstata que no responde al tratamiento con andrógenos.

Reacción adversa

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el uso del medicamento son **mielosupresión** y **neuropatía periférica**.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad.

Agentes antineoplásicos inhibidores mitósicos

Son fármacos que actúan **bloqueando las células al final de la fase S, por lo que impiden el inicio de la fase G_2. También inhiben a la topoisomerasa II**. Los medicamentos incluidos dentro del grupo son el etopósido y el tenipósido.

Etopósido

El etopósido es el prototipo del grupo. Se administra por vía oral e intravenosa. Su vida media es de 2 a 7 horas, es metabolizado en el hígado y eliminado por la orina.

Se utiliza en el tratamiento de **cáncer pulmonar, testicular, prostático y leucemia mielógena aguda**. El

efecto colateral más frecuente relacionado con el etopósido es la **mielosupresión**.

Agentes antineoplásicos inhibidores de la topoisomerasa I

Estos fármacos actúan mediante la inhibición de la enzima topoisomerasa I, lo cual ocasiona alteración en el DNA y, en última instancia, muerte celular. Los fármacos más importantes dentro del grupo son topotecán e irinotecán.

Estos medicamentos son administrados por vía intravenosa y se fijan a proteínas plasmáticas en 95%. Su metabolización tiene lugar en sitios como mucosa intestinal, plasma e hígado, y son eliminados por la bilis y el excremento.

El topotecán es utilizado para el tratamiento de cáncer ovárico metastásico y pulmonar de células pequeñas. El irinotecán se emplea para el tratamiento de cáncer metastásico de colon o de recto.

El efecto colateral más frecuente relacionado con estos medicamentos es la mielosupresión.

Antineoplásicos hormonales

El grupo de las hormonas contiene varios medicamentos, hoy día los más utilizados como antineoplásicos son el tamoxifeno y la flutamida.

Tamoxifeno

Farmacodinamia

Es un **agente antiestrogénico no esteroideo** con acción antineoplásica. **Inhibe la captura del estradiol e induce la liberación en el hipotálamo de la hormona liberadora de gonadotropina.**

Farmacocinética

Es administrado por vía oral. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 4 a 7 horas. Su vida media es de siete días. Es metabolizado en hígado y eliminado a través de la bilis y orina.

Indicación, dosis y presentación

Es utilizado como **tratamiento paliativo del cáncer mamario avanzado**. La dosis recomendada es de 20 a 40 mg al día en una o dos dosis. El tamoxifeno se presenta en tabletas de 20 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos del medicamento incluyen **bochornos**, **náuseas**, **vómitos**, **aumento de peso**, sangrado vaginal, alteración del periodo menstrual, erupción cutánea. El tratamiento prolongado puede ocasionar hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial y trombosis.

Contraindicaciones

No se debe de utilizar el tamoxifeno en embarazadas o en caso de hipersensibilidad a la sustancia.

Flutamida

Farmacodinamia

Es un **agente antiandrogénico que inhibe la captura de testosterona**.

Farmacocinética

Es administrada por vía oral. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal. Su vida media es de 6 horas. Se une en 95% a las proteínas plasmáticas. Es metabolizada en hígado y eliminada en la orina.

Indicación, dosis y presentación

Se emplea para el tratamiento de **cáncer prostático**. La dosis empleada es de 250 mg cada 8 horas. La flutamida está disponible en tabletas de 250 mg.

Reacciones adversas

Las principales reacciones secundarias que pueden presentarse después de la administración del medicamento son alteraciones gastrointestinales, ginecomastia, impotencia sexual, somnolencia, hepatitis y erupción cutánea.

Contraindicaciones

Está contraindicada en los pacientes que presentan hipersensibilidad al compuesto y en aquellos con alteración grave de la función hepática.

Agentes diversos

Se clasifican en varios grupos, dentro de los medicamentos más utilizados están: cisplatino, carboplatino, mitoxantrona, procarbacina, L-asparaginasa e interferón alfa.

Cisplatino

El cisplatino es un derivado de los platinos por coordinación, es el prototipo de los fármacos del grupo.

Farmacodinamia

Es un compuesto constituido por moléculas de platino, cloruro y amoniaco. **Actúa en la fase S del ciclo celular.**

Farmacocinética

Es administrado por vía intravenosa. Su vida media es de 25 a 49 minutos. Se une en 90% con las proteínas plasmáticas y se acumula en hígado, riñón, intestino y testículos. No se metaboliza y es eliminado por el riñón.

Indicación, dosis y presentación

El cisplatino es útil como **tratamiento paliativo del carcinoma testicular metastásico**. La dosis usada por vía intravenosa es de 15 a 20 mg/m^2 de superficie corporal durante cinco días.

También se utiliza para el tratamiento de carcinoma ovárico metastásico y carcinoma avanzado de vejiga, la dosis recomendada es de 50 a 75 mg/m^2 de superficie corporal una vez cada tres semanas. El cisplatino está disponible en ampolletas de 10 mg. Otras presentaciones: solución inyectable 10 mg/10 ml, 100 mg/100 ml.

Reacciones adversas

El cisplatino ocasiona **náuseas** y **vómitos** en casi todos los pacientes. Produce lesiones acumulativas en los túbulos renales, este efecto adverso se suele evitar al facilitar la hidratación y la diuresis del enfermo. Además, es **ototóxico**, ocasiona acúfenos e hipoacusia; produce alteraciones hematológicas: anemia, leucopenia y trombocitopenia. También está relacionado con neuropatía periférica.

Contraindicaciones

No se debe de administrar en personas con trastornos de la audición, en caso de insuficiencia renal y en sujetos hipersensibles a otros fármacos que contienen platino.

Carboplatino

Farmacodinamia

El carboplatino es un derivado de los platinos complejos por coordinación. **Actúa en la fase G_2 del ciclo celular.**

Farmacocinética

Es administrado por vía intravenosa y no se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 5 horas. Es metabolizado en hígado y eliminado en la orina.

Indicación, dosis y presentación

El carboplatino se usa para el tratamiento de **cáncer de testículos, ovarios, vejiga, cabeza y cuello, pulmones, tiroides, cuello uterino, endometrio y neuroblastoma.** La dosis empleada es de 400 mg/m^2 de superficie corporal por sesión. Se repite esta dosis cada cuatro semanas. El fármaco es presentado en ampolletas de 150 mg.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más comunes de este medicamento son alteraciones gastrointestinales, nefrotoxicidad, neurotoxicidad y alteraciones hematológicas (como anemia, leucopenia y trombocitopenia).

Contraindicaciones

No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en aquellos con reacciones alérgicas graves a otros medicamentos que contienen platino.

Mitoxantrona

La mitoxantrona es un derivado de la antracediona.

Farmacodinamia

Es un antibiótico con acción citotóxica. **Produce roturas en los filamentos de DNA.**

Farmacocinética

Es administrada por vía intravenosa y 78% se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 24 a 37 horas. Es metabolizada en hígado y eliminada en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

Está indicada para el tratamiento de **leucemia aguda** y **cáncer de mama**. La dosis usada es de 14 mg/m^2 de superficie corporal como dosis única por vía intravenosa en intervalos de 21 días. El medicamento se presenta en ampolletas de 20 mg.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias más comunes del medicamento son náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, diarrea, sangrado gastrointestinal, dolor precordial, fatiga, fiebre y alteraciones hematológicas.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes hipersensibles al compuesto.

Procarbacina

La procarbacina pertenece a la familia de los derivados de metilhidracina.

Farmacodinamia

Es un agente sintético que genera radicales citotóxicos. **Actúa en la fase S del ciclo celular y produce daño directo sobre el DNA.**

Farmacocinética

Es administrada por vía oral y se absorbe en el tubo digestivo. Su vida media es de una hora. Es metabolizada en hígado y eliminada a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

La procarbacina se utiliza sobre todo en el **tratamiento paliativo de la enfermedad de Hodgkin**. La dosis inicial es administrada en la siguiente forma: primer día, 50 mg; segundo día, 100 mg; tercer día, 150 mg; cuarto día, 200 mg; quinto día, 250 mg; sexto día y días siguientes 250 a 300 mg, hasta obtener una respuesta satisfactoria. Este medicamento se presenta en cápsulas de 50 mg.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas comunes del fármaco son alteraciones hematológicas, náuseas, vómito, boca seca, estomatitis, caída de cabello, hipotensión, mialgias, artralgias e infertilidad.

Contraindicaciones

No se debe administrar en sujetos con depresión de médula ósea, enfermedad renal o hepática.

L-asparaginasa

Es una enzima que reduce las concentraciones de L-asparagina, un aminoácido no sintetizado por varios tumores, lo que ocasiona **inhibición de la síntesis de proteínas y la división celular**.

Farmacodinamia

Producto natural que **actúa en la fase G_1 del ciclo celular**.

Farmacocinética

Es administrada por vía intramuscular o intravenosa. Su vida media es de 30 a 49 horas. Es metabolizada en el hígado y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

La enzima L-asparaginasa se usa en la clínica para el tratamiento de las neoplasias linfoideas, en particular la leucemia linfocítica aguda de células nulas, la leucemia de células T y los linfomas. La dosis administrada es de 200 a 1 000 UI/kg de peso al día durante 28 días consecutivos. Este medicamento está disponible en ampolletas de 10 000 UI.

Reacciones adversas

El medicamento es tóxico para hígado y páncreas, puede ocasionar pancreatitis, hipersensibilidad y choque anafiláctico, a veces aparecen hemorragias por la inhibición de la síntesis de los factores de la coagulación.

Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes hipersensibles al producto.

Interferón alfa

El interferón alfa pertenece al grupo de los modificadores de la respuesta biológica, son sustancias que modifican la forma en que un paciente responde a la presencia de una neoplasia. Estos medicamentos se obtienen a través de la técnica de DNA recombinante.

Farmacodinamia

Es una proteína originada por ingeniería recombinante. **Inhibe la duplicación de las células tumorales y virales.**

Farmacocinética

Es administrado por vía IM y subcutánea. Se metaboliza en hígado y riñón y es eliminado en las heces.

Indicación, dosis y presentación

El interferón alfa se emplea sobre todo para tratar a los pacientes con **sarcoma de Kaposi**, melanoma carcinoide, tumor renal, ovario, vejiga, mieloma múltiple y leucemia. La dosis administrada es de 3 000 000 de UI/día durante 16 a 24 semanas. La presentación del medicamento es en ampolletas de 3 000 000 de UI.

Reacciones adversas

Las reacciones secundarias más frecuentes que se pueden presentar después de la administración del medicamento son náuseas, vómito, anorexia, vértigo, confusión, ansiedad, fatiga, hipotensión arterial, arritmias cardiacas, impotencia e insuficiencia cardiaca congestiva.

Contraindicaciones

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al compuesto.

Autoevaluación

1. Un varón de 45 años de edad recibe tratamiento con quimioterapia para cáncer testicular; dos semanas después el paciente presenta acúfenos e hipoacusia bilateral. Si este problema está relacionado con algún fármaco, ¿cuál de los siguientes es el responsable?
   a) Citarabina.
   b) Cisplatino.
   c) Ciclofosfamida.
   d) Metotrexato.

2. Una mujer de 54 años de edad tiene cáncer de mama, después de una operación quirúrgica su oncólogo decide iniciar tratamiento de quimioterapia con un esquema que incluye ciclofosfamida, metotrexato y tamoxifeno. ¿Cuál de los siguientes es un efecto secundario significativo que se debe de advertir a la paciente?
   a) Neuropatía periférica.
   b) Ototoxicidad.
   c) Dificultad respiratoria.
   d) Cistitis hemorrágica.

3. ¿Cuál de los siguientes compuestos puede ser usado para proteger de ese efecto secundario a la paciente mencionada en el numeral anterior?
   a) Piridoxina.
   b) Vitamina B_{12}.
   c) Dexametasona.
   d) Mesna.

4. ¿Cuál de los siguientes antineoplásicos está relacionado con insuficiencia cardiaca tardía?
   a) Tamoxifeno.
   b) Flutamida.
   c) Doxorrubicina.
   d) Metotrexato.

5. Una mujer de 48 años de edad acude a consulta después de una mastectomía parcial para tratar un tumor en su mama derecha. El oncólogo recomienda iniciar tratamiento con tamoxifeno. ¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso grave del fármaco?
   a) Trombosis.
   b) Ototoxicidad.
   c) Neuropatía periférica.
   d) Depresión de médula ósea.

6. Un hombre de 70 años de edad es referido al servicio de oncología por su médico familiar por probable cáncer prostático. Sus concentraciones de antígeno prostático específico se encuentran muy elevadas y el individuo refiere lumbalgia indicativa de metástasis. ¿Cuál de los siguientes fármacos es una buena elección para el manejo de este paciente?
   a) Citarabina.
   b) Flutamida.
   c) Tamoxifeno.
   d) Mercaptopurina.

7. Una mujer de 64 años de edad acude a consulta para revisión después de una mastectomía por cáncer de mama. El oncólogo recomienda iniciar tratamiento con metotrexato. ¿Cuál de los siguientes corresponde al mecanismo de acción del medicamento?
   a) Inhibe la enzima reductasa de dihidrofolato.
   b) Inhibe la síntesis de DNA polimerasa.
   c) Genera radicales citotóxicos.
   d) Inhibe la captura de testosterona.

8. ¿Cuál de los siguientes constituye un efecto secundario predecible tras el uso del fármaco mencionado en el numeral previo?
   a) Hipotensión.
   b) Neuropatía periférica.
   c) Depresión de médula ósea.
   d) Miocardiopatía.

9. ¿Cuál de los siguientes compuestos puede ser empleado para prevenir el efecto secundario derivado de la administración del medicamento citado en el numeral anterior?
   a) Piridoxina.
   b) Mesna.
   c) Ácido folínico.
   d) Fragmentos Fab.

10. ¿Cuál de los siguientes antineoplásicos constituye una buena elección para el tratamiento de un varón de 24 años de edad que padece de leucemia mielocítica aguda?
    a) Citarabina.
    b) Tamoxifeno.
    c) Cisplatino.
    d) Dacarbacina.

Capítulo 36 Anestésicos generales

La palabra anestesia significa ausencia o insensibilidad, y por tanto la anestesia general se caracteriza por producir inconsciencia. Los anestésicos generales incluyen a cualquier agente capaz de producir insensibilidad total de una manera reversible.

Se considera como anestesia general a las técnicas empleadas **para provocar pérdida de la conciencia, amnesia, analgesia, relajación muscular y pérdida de los reflejos autónomos y sensoriales**. Con el objetivo de que el paciente tolere los procedimientos médicos o quirúrgicos con fines diagnósticos, terapéuticos, rehabilitatorios, paliativos o de investigación.

Los fármacos utilizados incluyen anestésicos inhalados, anestésicos intravenosos o ambos.

Anestésicos inhalados

Éstos incluyen al **óxido nitroso** y los hidrocarburos halogenados (**isoflurano, desflurano, halotano, sevoflurano y enflurano**). Todos éstos son depresores respiratorios por lo que se requiere de una ventilación asistida o controlada durante la anestesia quirúrgica. Los pulmones son la principal vía de eliminación de los anestésicos inhalados.

Estos fármacos ocasionan bloqueo de los canales de Na^+ en las membranas o la activación del flujo de Cl^- mediado por GABA o por ambos. Por lo que sus acciones farmacodinámicas consisten en aumentar el flujo sanguíneo cerebral, la relajación del músculo liso uterino y la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia.

Los anestésicos inhalados usados con mayor frecuencia son el óxido nitroso, isoflurano, desflurano y sevoflurano. A continuación se presenta una breve descripción de cada uno de ellos.

Óxido nitroso

Es un gas anestésico que **posee propiedades sedantes y analgésicas**, pero **no ocasiona relajación del músculo esquelético**. Por lo general se utiliza en combinación con otros anestésicos inhalados, con la única finalidad de elevar la velocidad de captación y añadir actividad analgésica.

Isoflurano

Se caracteriza por producir una inducción y una recuperación rápida. Posee buenos efectos analgésicos e hipnóticos-sedantes.

Desflurano

Produce una inducción y una recuperación más rápidas que el isoflurano. Es el **anestésico más empleado en los procedimientos quirúrgicos ambulatorios**. Se metaboliza muy poco en el organismo, por tanto casi nunca produce toxicidad.

Sevoflurano

Se caracteriza por provocar una inducción muy rápida y suave y una recuperación rápida sin irritación respiratoria. Además ocasiona broncodilatación, efecto útil en los

pacientes con dificultades respiratorias. Es el **gas anestésico más utilizado en anestesia pediátrica**.

Anestésicos endovenosos

Los anestésicos endovenosos usados con mayor frecuencia incluyen: **tiopental, etomidato, propofol, ketamina, fentanilo y midazolam**.

Tiopental

Es un barbitúrico empleado para inducción de la anestesia.

Farmacodinamia

Deprime el sistema reticular activador del tallo encefálico. Suprime la transmisión de neurotransmisores excitadores (acetilcolina). Aumenta la concentración de los neurotransmisores inhibidores (GABA, ácido gamma-aminobutírico). Interfiere con la liberación de neurotransmisores presinápticos e interacciona de forma estereoselectiva sobre los receptores postsinápticos.

Farmacocinética

Se administra por vía intravenosa, tiene un inicio de acción rápido de alrededor de 20 segundos, y una corta duración de acción de 5 a 10 minutos, debido a su redistribución del cerebro a otros tejidos menos vascularizados como músculo y tejido adiposo. Disminuye el flujo sanguíneo cerebral. Se une en 80% con las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 10 a 12 horas, el fármaco se metaboliza en el hígado y se elimina a través de la orina.

Indicación, dosis y presentación

El tiopental se usa para **inducción de la anestesia** y provoca una inducción suave, agradable y rápida. La dosis usual es de 3 a 5 mg/kg para la inducción de la anestesia en adultos. Se presenta en ampolletas de 0.5 y 1 g.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes del tiopental incluyen depresión respiratoria, estornudos y tos, principalmente durante el periodo de inducción. En el posoperatorio puede ocasionar náuseas, vómito, somnolencia, confusión y amnesia.

Contraindicación

Está contraindicado el uso de tiopental en aquellos con **porfiria aguda**, ya que el medicamento puede agravar los síntomas mediante la inducción de las enzimas responsables de la síntesis de porfirinas, como la ALA-sintetasa.

Etomidato

El etomidato es un hipnótico derivado imidazólico con propiedades de corticosteroide de acción corta. Posee efecto anestésico y amnésico, pero sin efecto analgésico.

Farmacodinamia

Deprime el sistema reticular activador y simula los efectos inhibidores del GABA.

Farmacocinética

El fármaco se administra en solución acuosa, el inicio de su acción oscila entre 30 y 60 segundos. Tiene afinidad por las proteínas plasmáticas, principalmente por la albúmina. Se distribuye con rapidez en el cerebro. Tiene una vida media de 1 a 2 horas. Se metaboliza en el hígado y se elimina a través de la bilis y la orina.

Indicación, dosis y presentación

El etomidato está indicado para la **inducción y el mantenimiento de la anestesia general**, además se usa en medio intrahospitalario para producir **sedación durante periodos cortos**. La dosis usual es de 0.2 a 0.4 mg/kg por vía intravenosa. Se presenta en ampolletas de 10 ml con 20 mg (2 mg/ml).

Reacciones adversas

El efecto colateral más frecuente relacionado al uso del medicamento es el **dolor** en el punto de inyección. También puede ocasionar una mínima depresión cardiorrespiratoria, mioclonías; náuseas y vómito posoperatorios. El etomidato produce **supresión suprarrenal**, lo que limita su uso prolongado.

Contraindicación

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad.

Propofol

El propofol es el anestésico intravenoso más utilizado hoy día para la inducción de la anestesia general.

Farmacodinamia

Es un anestésico general de acción corta que facilita la neurotransmisión inhibidora del GABA.

Farmacocinética

El propofol se administra por vía intravenosa. Presenta una distribución rápida de 2 a 8 minutos. Se une con las

proteínas plasmáticas en 98%. Su vida media es muy corta, de 5 a 10 minutos. Se metaboliza por lo regular en el hígado y se elimina en 90% a través del riñón.

Indicación, dosis y presentación

El propofol ha reemplazado al tiopental como **fármaco de elección para una sedación rápida y para una anestesia de inicio rápido y de corta duración**. Se emplea con frecuencia en los procedimientos quirúrgicos ambulatorios y en las unidades de cuidados intensivos. La dosis de inducción es de 1 a 4 mg/kg (varía con la edad) y la dosis de mantenimiento es de 1 a 4 mg/kg/h (varía con el tiempo). El fármaco se presenta en ampolletas de 20 ml con 200 mg y ampolletas de 50 ml con 500 mg (10 mg/ml).

Reacciones adversas

Uno de los efectos adversos más frecuentes es el **dolor** en el sitio de inyección. Otros incluyen hipotensión, depresión respiratoria, existe riesgo de convulsiones cuando el fármaco es administrado a epilépticos.

Contraindicación

El propofol está contraindicado en caso de hipersensibilidad y en niños menores de 16 años.

Ketamina

La ketamina es un anestésico no barbitúrico, se introdujo en la práctica clínica en 1970, y se emplea con alguna frecuencia como agente de inducción en los pacientes pediátricos. La ketamina produce un estado de inconsciencia llamado **"anestesia disociativa"** caracterizado por el mantenimiento de los reflejos de la tos, corneal y movimientos coordinados, pero no conscientes.

Farmacodinamia

La ketamina bloquea los receptores ***N*-metil-D-aspartato** (NMDA); este neurotransmisor actúa modelando la memoria, el desarrollo y plasticidad del dolor, mismo que es el mecanismo más importante. La ketamina posee efectos sobre los receptores opiáceos, es un agonista kappa y antagonista mu del dolor. Inclusive produce efectos colinérgicos antimuscarínicos, por lo que produce sialorrea.

Farmacocinética

La ketamina se utiliza por vía intravenosa o intramuscular, su absorción puede ser de igual modo por vías nasal, rectal y oral. Después de su administración parenteral se absorbe con rapidez, distribuyéndose ampliamente en los tejidos. Se metaboliza en el hígado y se elimina a través de la orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

La ketamina se usa por vía intravenosa para la **inducción de la anestesia general**. En particular en pacientes con **hipovolemia o choque cardiogénico**, ya que es un potente estimulante cardiovascular. La ketamina suele ser útil también en pacientes con **enfermedad bronquial reactiva grave** debido a su efecto broncodilatador. La ketamina es muy útil como **agente inductor en niños** por producir menos delirio que en los adultos. La dosis inicial en adultos por vía intravenosa es de 1 a 3 mg/kg, el fármaco se presenta en ampolletas de 10 ml con 500 mg (50 mg/ml).

Reacciones adversas

El efecto adverso más importante que aparece por el uso de ketamina es un fenómeno conocido como **delirio de emergencia**. Éste suele presentarse después de algunas horas de la anestesia con ketamina y se manifiesta con confusión, ilusiones y temor. Además, la ketamina produce aumento en la presión intracraneal y en la presión intraocular.

Contraindicación

Está contraindicada en pacientes con aumento en la presión intracraneal e intraocular, enfermedad coronaria e hipertensión pulmonar.

Fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético agonista relacionado con las fenilpiperidinas, es un potente narcótico analgésico. Se utiliza por lo general en asociación con óxido nitroso o con benzodiazepinas para alcanzar un estado de anestesia general en sujetos con reserva circulatoria limitada que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos cardiacos u otros procedimientos mayores.

Midazolam

Es un benzodiazepínico que se puede administrar por vía oral o intravenosa, también se emplea en el periodo preoperatorio para la sedación y para reducir la ansiedad. Es útil como agente único para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos que no requieren analgesia (endoscopia, cateterismo cardiaco, etc.). El midazolam produce **amnesia anterógrada** clínicamente útil.

Autoevaluación

1. Un niño de cinco años de edad es ingresado al servicio de urgencias por quemaduras de tercer grado en casi 40% de su cuerpo. Para disminuir el dolor relacionado con el aseo de las quemaduras, se le administra un anestésico intravenoso. ¿Cuál de los siguientes fármacos es **menos probable** que se utilice?
   a) Ketamina.
   b) Midazolam.
   c) Propofol.
   d) Etomidato.

2. Una mujer de 45 años de edad va a ser sometida a un procedimiento quirúrgico para recambio de la válvula mitral. La paciente se halla muy preocupada porque había leído que existe un fármaco que se usa para la inducción de la anestesia general que produce un fenómeno conocido como delirio de emergencia. ¿De qué fármaco se trata?
   a) Fentanilo.
   b) Ketamina.
   c) Isoflurano.
   d) Midazolam.

3. Una mujer de 18 años de edad es referida al cirujano maxilofacial para la extracción de la muela del juicio que se encuentra enclavada. El anestesiólogo planea utilizar un agente anestésico que posee buenas propiedades analgésicas y sedantes, pero que no produce relajación del músculo esquelético. ¿Cuál de los siguientes fármacos posee estas propiedades?
   a) Óxido nitroso.
   b) Tiopental.
   c) Midazolam.
   d) Isoflurano.

4. Un hombre de 42 años de edad es llevado al servicio de gastroenterología por gastritis crónica; el gastroenterólogo sospecha gastritis relacionada a *Helicobacter pylori*, por lo que decide realizar una endoscopia para toma de biopsia gástrica. Durante el procedimiento el anestesiólogo emplea un medicamento que produce amnesia anterógrada. ¿De qué fármaco se trata?
   a) Ketamina.
   b) Propofol.
   c) Fentanilo.
   d) Midazolam.

5. ¿Cuál de los siguientes fármacos es una contraindicación para la inducción de la anestesia en un paciente con porfiria aguda que será sometido a una laparotomía exploradora?
   a) Tiopental.
   b) Óxido nitroso.
   c) Ketamina.
   d) Propofol.

Respuestas de las autoevaluaciones

Capítulo 1
1. b)
2. d)
3. a)
4. c)
5. d)
6. b)
7. c)
8. b)
9. c)
10. d)

Capítulo 2
1. c)
2. c)
3. a)
4. b)
5. c)
6. b)
7. c)
8. b)
9. a)
10. b)

Capítulo 3
1. e)
2. c)
3. a)
4. c)
5. d)
6. b)
7. g)
8. f)
9. a)
10. e)

Capítulo 4
1. c)
2. a)
3. Vía intraósea
4. Vía inhalatoria
5. f)
6. d)
7. e)
8. a)
9. c)
10. b)

Capítulo 5
1. c)
2. b)
3. b)
4. c)
5. e)
6. d)
7. a)
8. g)
9. b)
10. f)

Capítulo 6
1. a)
2. c)
3. a)
4. a)
5. d)
6. a)
7. d)
8. e)
9. a)
10. b)

Capítulo 7
1. c)
2. d)
3. b)
4. c)
5. c)
6. a)
7. b)
8. b)
9. d)
10. a)

Capítulo 8
1. b)
2. a)
3. c)
4. a)
5. a)

6. d)
7. a)
8. a)
9. b)
10. a)

Capítulo 9
1. c)
2. d)
3. b)
4. d)
5. d)
6. b)
7. a)
8. b)
9. c)
10. d)

Capítulo 10
1. c)
2. c)
3. c)
4. a)
5. d)

Capítulo 11
1. d)
2. c)
3. c)
4. b)
5. c)
6. b)
7. a)
8. c)
9. c)
10. c)

Capítulo 12
1. a)
2. c)
3. d)
4. b)
5. b)
6. c)
7. c)
8. c)
9. b)
10. b)

Capítulo 13
1. b)
2. c)
3. c)
4. c)
5. c)
6. d)
7. d)
8. c)
9. c)
10. d)

Capítulo 14
1. d)
2. a)
3. c)
4. d)
5. b)
6. d)
7. d)
8. b)
9. b)
10. c)

Capítulo 15
1. e)
2. b)
3. c)
4. c)
5. d)
6. b)

Capítulo 16
1. d)
2. d)
3. b)
4. b)
5. d)
6. c)
7. d)
8. d)
9. a)
10. a)

Capítulo 17
1. d)
2. c)
3. b)
4. d)
5. d)
6. b)
7. b)
8. b)
9. d)
10. d)

Capítulo 18
1. b)
2. c)
3. b)
4. b)
5. b)
6. d)
7. b)
8. b)
9. b)
10. c)

Capítulo 19
1. d)
2. c)
3. a)
4. b)
5. a)
6. a)
7. a)
8. b)
9. d)
10. d)

Capítulo 20
1. c)
2. c)
3. c)
4. b)
5. b)
6. b)
7. b)
8. e)
9. d)
10. b)

Capítulo 21
1. b)
2. c)
3. c)

4. c)
5. b)
6. b)
7. c)
8. b)
9. b)
10. c)

Capítulo 22
1. b)
2. b)
3. d)
4. c)
5. a)
6. d)
7. d)
8. d)
9. a)
10. a)

Capítulo 23
1. c)
2. c)
3. b)
4. c)
5. b)
6. a)

Capítulo 24
1. b)
2. b)
3. c)
4. d)
5. c)
6. d)
7. a)
8. d)
9. c)
10. a)

Capítulo 25
1. b)
2. c)
3. c)
4. c)
5. b)
6. c)
7. c)
8. b)
9. a)
10. a)

Capítulo 26
1. a)
2. c)
3. b)
4. a)
5. b)
6. d)
7. c)
8. b)
9. c)
10. d)

Capítulo 27
1. c)
2. d)
3. d)
4. c)
5. b)
6. d)
7. c)
8. a)
9. d)
10. b)

Capítulo 28
1. d)
2. c)
3. c)
4. c)
5. b)
6. b)
7. d)
8. a)
9. a)
10. b)

Capítulo 29
1. d)
2. a)
3. c)
4. b)
5. b)
6. b)
7. a)
8. c)
9. a)
10. c)

Capítulo 30
1. b)
2. a)
3. c)
4. d)
5. a)
6. c)
7. d)
8. c)
9. a)
10. a)

Capítulo 31
1. c)
2. d)
3. d)
4. c)
5. c)
6. c)
7. b)
8. b)
9. c)
10. b)

Capítulo 32
1. c)
2. c)
3. c)
4. a)
5. d)
6. b)
7. a)
8. b)
9. a)
10. a)

Capítulo 33
1. c)
2. a)
3. c)
4. b)
5. c)

Capítulo 34
1. b)
2. a)
3. c)
4. a)
5. b)
6. b)
7. b)

Capítulo 35
1. b)
2. d)
3. d)
4. c)
5. a)
6. b)
7. a)
8. c)
9. c)
10. a)

Capítulo 36
1. c)
2. b)
3. a)
4. d)
5. a)

Índice alfabético

Los números de página seguidos por *f* o *c* corresponden a figuras y cuadros, respectivamente.

A
Acarbosa, 132
Acenocumarina, 277
Acetaminofén, 191-192
Acetazolamida, 97-98
Acetilcolina, 41, 46, 48
Acetilsalicílico, ácido, 183, 277
Aciclovir, 220
Acidez gástrica y enfermedad acidopéptica, 161-169
Adenosina, 117
Adrenalina, 43
Albendazol, 204-205
Alfa y betabloqueadores, 87
Aliskireno, 92-93
Aloglutamol, 166-167
Alopurinol, 188-189
Alprazolam, 65
Alquilsulfonatos, 289
Amantadina, 71, 222
Anestésicos, generales, 296-299
  endovenosos, 297-298
  inhalados, 296-297
 locales, 261-266
  despolarización de la membrana celular, 261, 262*f*
  grupo amida, 263-265
  grupo éster, 263, 264
  molécula típica, 263, 263*f*
  tipos de fibras nerviosas y funciones, 262, 262*c*
Anfotericina B, 212
Angina de pecho, 119-122, 120*f*
 clasificación, 119-120
 tratamiento, 120-121
  nitrovasodilatadores, 120-121
   nitroglicerina, 121
Ansiolíticos, 63-66
 benzodiazepinas, 64-65, 64*f*
 no benzodiazepínicos, 66
Antiácidos, 166-167

Antibacterianos, 227-244
aminoglucósidos, 232-233
cefalosporinas, 237-239
clasificación de los antibióticos, 228-229
cloranfenicol, 230-231
estructura bacteriana, 227, 228*f*
macrólidos, 231-232
nitrofuranos, 242-243
oxazolidinonas, 236-237
penicilinas, 233-236
quinolonas, 240-241
sulfonamidas, 241-242
tetraciclinas, 229-231
Antibióticos, 228-229, 290-291
clasificación, 228-229
Anticoagulantes, 277
Anticolinérgicos, 69-70, 259
Antidepresivos, 59-61
heterocíclicos, 60-61
inhibidores selectivos de recaptación, de noradrenalina, 63
de serotonina, 62-62
Antidiarreicos, 175-176
Antieméticos, 174-175
Antihipertensivos, 85-93
Antihistamínicos, 195-199
clasificación, 196-198
clorfeniramina, 196-197
desloratadina, 197-198
histamina, 195-196
liberación de, 195
receptores, 195-196
Antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, 181-189
ácido acetilsalicílico, 183
celecoxib, 185-186
dolor, 182-183
fiebre, 182
indometacina, 184
inflamación, 181-182, 182*f*
naproxeno, 183-184
sales de oro, 186-187
uricosúricos, 189
Antimicóticos, 211-218
aplicación, cutánea, 216
vaginal, 217
hongo, estructura, 211, 212*f*
locales, 216
micosis, clasificación, 211
sistémicos, 212-216
anfotericina B, 212
caspofungina, 216
griseofulvina, 213
imidazoles, 214-215
ketoconazol, 215
terbinafina, 214
triazoles, 215-216
itraconazol, 215
Antineoplásicos, 285-295
alcaloides de la vinca, 291
vincristina, 291
alquilsulfonatos, 289
antibióticos, 290-291
antimetabolitos, 287-288
citarabina, 287-288
metotrexato, 287
ciclo celular, 285, 286*f*
cisplatino, 292-293
hormonales, 292
tamoxifeno, 292
interferón alfa, 294
mostazas nitrogenadas, 288-289
ciclofosfamida, 288-289
nitrosureas, 289-290
triazenos, 290
dacarbacina, 290
Antiparasitarios, 203-210
albendazol, 204-205
parásitos, clasificación, 203-204
prazicuantel, 206-207
quinina, 209
Antiparkinsoniano, antiviral, 71
Antiplaquetarios, 277-278
Antipsicóticos, 59
Antirretrovirales, 223-224
esquemas utilizados, 223
indinavir, 224
lamivudina, 224
zidovudina, 223-224
Antivirales, 219-226
aciclovir, 220
ganciclovir, 220-221
imiquimod, 222-223
virus, estructura, 219, 220*f*
Artritis reumatoide, tratamiento, 186-187
analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, 181, 186
metotrexato, 187
sales de oro, 186-187
Asma, 253-260
clasificación, 254, 254*c*
mecanismo, 253-254
tratamiento, 255-260
bromuro de ipratropio, 259-260
cromonas, 258

glucocorticoides, 255-256
metilxantinas, 258-259
Atorvastatina, 142
Atropina, 47
Azoles, 214

B
Beclometasona, 255
Benzimidazoles, 204
Benzodiazepinas, 64-65, 64*f*
Betabloqueadores, 85-86, 106, 152
Bifosfonatos, 157
Biguanidas, 130-131
Biperideno, 69
Bromocriptina, 70-71
Bromuro de ipratropio, 259-260
Budesonida, 255-256
Bupivacaína, 264-265
Buprenorfina, 75-76
Buspirona, 66
Busulfán, 289
Butirofenona, 58

C
Calcio, 156-157
Calcioantagonistas, 88-90
Calcitonina de salmón, 157
Calcitriol, 157
Captopril, 91-92
Carbacol, 46
Carbamazepina, 53
Carbapenemas, 239
Carboplatino, 293
Caspofungina, 216
Cefaclor, 238
Cefalexina, 238
Cefalosporinas, 237-239
cuarta generación, 238-239
primera generación, 237-238
segunda generación, 238
tercera generación, 238
Cefalotina, 237
Cefazolina, 237-238
Cefepima, 239
Ceftazidima, 238
Ceftriaxona, 238
Cefuroxima, 238
Celecoxib, 185-186
Ciclofosfamida, 288-289
Cimetidina, 164-165
Cinitaprida, 171
Ciprofloxacino, 240-241
Cisaprida, 171
Cisplatino, 292-293
Citarabina, 287-288
Claritromicina, 231-232
Clindamicina, 232
Clonazepam, 65
Clonidina, 91
Clonixinato de lisina, 192
Clopidogrel, 277-278
Cloranfenicol, 230-231
Clorazepato, 65
Clorfeniramina, 196-197
Cloroquina, 187, 207-208
Clorpromazina, 59
Clorpropamida, 129
Clortalidona, 99-100
Coagulantes, 278
Colchicina, 188
Colestiramina, 141-142
Cromonas, 258

D
Dacarbacina, 290
Desflurano, 296
Desloratadina, 197-198
Dexametasona, 175
Dextropropoxifeno, 75
Diabetes mellitus, 125-137
célula beta del islote de Langerhans, 126, 126*f*
diagnóstico, 127
estructura del páncreas, 125, 126*f*
receptor de insulina, 127
secreción de insulina por el páncreas, 126-127
tipos, 127
tratamiento, 127-136
hipoglucemiantes orales, 125-137
insulina, 134-136
Diazepam, 56
Diclofenaco, 192-193
Dicloxacilina, 234-235
Difenhidramina, 197
Difenidol, 174-175
Difenoxilato, 176
Digoxina, 106-107
Diltiazem, 89
Dinitrato de isosorbide, 121
Dinoprostona, 283
Dislipidemias, 140-141
tipos, 141*c*, 142
Diuréticos, 85, 95-101, 106
ahorradores de potasio, 100
de asa, 98-99

Diuréticos (*cont.*)
asa de Henle, 96, 96*f*
inhibidores de la anhidrasa carbónica, 97-98
nefrona y sistema de transporte tubular, 95, 96*f*
osmóticos, 98
tiazídicos, 85, 99-100
túbulo, colector, 97, 97*f*
contorneado distal, 97, 97*f*
proximal, 95-96, 96*f*
Diyodohidroxiquinoleína, 206
Dobutamina, 43, 108
Docetaxel, 291
Dopamina, 43, 107-108
Dopaminérgicos, agonistas, 70-71
Doxiciclina, 230
Doxorrubicina, 290-291

E
Enalapril, 92
Enfermedad acidopéptica, 161-169
enfermedad por reflujo gastroesofágico, 161
estructura del estómago, 162, 162*f*, 163*f*
gastritis, 161
síndrome de Zollinger-Ellison, 162-163
tratamiento, 164-167
antiácidos, 166-167
cimetidina, 164-165
misoprostol, 167
omeprazol, 165
pantoprazol, 165
ranitidina, 164
úlceras gástrica y duodenal, 161-162
Enoxaparina, 276-277
Epilepsia, 50-57
clasificación de crisis epilépticas, 50-51
mecanismo, 51
tratamiento, 51-56
médico, 52-56
ácido valproico, 53
carbamazepina, 53
diazepam, 56
etosuximida, 52-53
fenobarbital, 54
monoterapia, 52
quirúrgico, 51
Ergonovina, 283
Eritromicina, 171, 231
Espironolactona, 100
Estatinas, 142
Estreptomicina, 233, 247
Etambutol, 247-248
Etanercept, 187
Etodolac, 185
Etomidato, 297
Etopósido, 291-292
Etosuximida, 52-53
Exenatida, 133
Ezetimiba, 144

F
Farmacocinética, 7-16
absorción, 9-10, 10*f*
destino de las drogas, 12-15
biotransformación, 12-13
procesos, 12-13
sitio, 13
eliminación, 14-15
colon, 15
hepática o biliar, 15
otros líquidos, 15
renal, 14, 14*f*
salival, 15
tubo digestivo, 15
vía pulmonar, 14
distribución, 10-11, 11*f*
en líquidos del organismo, 11-12
mecanismo de transporte de los fármacos, 7-8
paso de drogas a través de membranas corporales, 7, 8*f*
propiedades de los fármacos, 8-9
unión de los fármacos a proteínas plasmáticas, 11
Farmacodinamia, 17-23
acumulación y tolerancia, 20-21
características de los fármacos, 21-22
afinidad, 21, 21*f*
eficacia, 21, 22*f*
potencia, 21, 21*f*
clasificación de las drogas según su efecto, 22
electrofarmacodinámicas, 22
quimiofarmacodinámicas, 22
interacciones medicamentosas, 19-20
antagonismo, 20
antídoto, 20
sinergismo, 19
intolerancia o hipersensibilidad, 21
receptor, 17, 18*f*
taquifilaxia, 21
unión de fármacos a los receptores, 17-19
covalente, 18
no covalente, 18-19
de hidrógeno, 18, 19*f*
iónica, 18, 19*f*
de van der Waals, 18, 19*f*
Farmacología, 3-6
acción, 4

clasificación, 5
definición, 3
desarrollo histórico, 3-4
efecto, 4
efectos adversos de las drogas, 5
subdivisiones, 4
farmacocinética, 4
farmacodinamia, 4
farmacognosia, 4
farmacología clínica, 4
farmacología molecular, 4
farmacometría, 4
farmacotecnia, 4
farmacoterapia, 4
toxicología, 4
tipos de acción, 4
acción antiinfecciosa, 4
depresión, 4
estimulación, 4
irritación, 4
reemplazo, 4
Fenitoína, 53-54
Fenobarbital, 54
Fenotiazinas, 58
Fentanilo, 298
Fibratos, 143
Fibrinolíticos, 278
Fitonadiona, 278
Flecainida, 115-116
Flucitosina, 212-213
Fluconazol, 215-216
Fluorouracilo, 288
Fluoxetina, 61-62
Flutamida, 292
Fluticasona, 256
Foscarnet, 221
Furosemida, 98-99

G

Gabapentina, 55
Ganciclovir, 220-221
Gemfibrozil, 143
Gentamicina, 233
Glibenclamida, 129
Glimepirida, 129-130
Glipizida, 129
Glucocorticoides, 255-256
Glucósidos cardiacos, 106-107
Gota, tratamiento, 187-188
alopurinol, 188
colchicina, 188
Griseofulvina, 213

H

Haloperidol, 59
Hemostasia, 273-279
factores de la coagulación, 273, 274, 274*c*
fármacos, 275-278
anticoagulantes, 275-277
heparinas, 276-277
antiplaquetarios, 277-278
coagulantes, 278
fibrinolíticos, 278
primaria, 273
secundaria, 274-275
vías intrínseca y extrínseca, 275, 275*f*
Heparinas, 276-277
alto peso molecular, 276
bajo peso molecular, 276-277
Hidralazina, 87-88
Hidroclorotiazida, 99
Hidrosolubles, vitaminas, 270-271
Hipertensión arterial, 81-94, 82*f*
clasificación, 83-84, 84*c*
fisiopatología, 83
quimiorreceptores, mecanismo, 82
reflejo barorreceptor, 81-82
tipos, 83
tratamiento, 84-93
definitivo, 84
farmacológico, 85-93
betabloqueadores, 85-86
calcioantagonistas, 88-90
diuréticos tiazídicos, 85
fármacos adrenérgicos de acción central, 90-91
inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 91-92
vasodilatadores directos, 87-88
no farmacológico, 84-85
vasoconstrictor renina-angiotensina, 82
Hipertiroidismo, 151-153
betabloqueadores, 152
drogas antitiroideas, 152
tionamidas, 152
tratamiento quirúrgico, 153
yodo radiactivo, 152-153
Hipoglucemiantes orales, 125-137
biguanidas, 130-131
fármacos con actividad incretinas, 132-133
meglitinidas, 130
sulfonilureas, 128-130
tiazolidinedionas, 131-132
Hipolipemiantes, 138-145
ácido nicotínico, 143-144
atorvastatina, 142

Hipolipemiantes (*cont.*)
colestiramina, 141-142
estatinas, 142
ezetimiba, 144
fibratos, 143
gemfibrozil, 143
lipoproteínas, 140-141
estructura, 138, 139*f*
neomicina, 142
quilomicrones, 140
rosuvastatina, 143
transporte y metabolismo exógeno de los lípidos, 139, 139*f*
Hipomotilidad gastrointestinal, 170-178
tratamiento, 170-177
antidiarreicos, 175-176
antieméticos, 174-175
depresores motores intestinales, 176
loperamida, 176
enzimas pancreáticas, 177
laxantes, 172-174
procinéticos, 170
metoclopramida, 170-171
reguladores de la motilidad, 171-172
tegaserod, 172
Hipotiroidismo, 149-151
levotiroxina, 150-151
Homeostasis de calcio y fósforo, 155-158
bifosfonatos, 157
calcitonina, 156
calcitriol, 157
hormona paratiroidea, 156

I
Ibuprofeno, 184-185
Imidazoles, 214-215
Imipenem, 239
Imipramina, 61
Imiquimod, 222-223
Indinavir, 224
Indometacina, 184
Infliximab, 187
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 91-92, 106
Insuficiencia cardiaca, 102-110
causas desencadenantes, 104
cuadro clínico, 104-105
diagnóstico, 105
formas, 103-104
gasto cardiaco, 102-103
mecanismos compensadores, 104
músculo cardiaco, estructura, 102, 103*f*
tratamiento, 105-109
farmacológico, 106-109
diuréticos, 106
fosfodiesterasa o biperidinas, inhibidores, 108-109
glucósidos cardiacos, digoxina, 106-107
nitrovasodilatador, 106
medidas generales, 105
Insulina, 134-136
cadenas alfa y beta, 134, 134*f*
origen, 134
biotecnología DNA recombinante, 134, 134*f*
tipos, 134-135, 135*f*
fórmula estructural de insulina glargina, 135, 135*f*
Interferón alfa, 294
Intestinal, sistema nervioso, farmacología, 41
Isoflurano, 296
Isoniazida, 247
Itraconazol, 215

K
Ketamina, 298
Ketoconazol, 215
Ketorolaco, 193

L
Labetalol, 44, 87
Lamivudina, 224
Lamotrigina, 54-55
Lanzoprazol, 165-166
Laxantes, 172-174
estimulantes, 173
formadores de bolo, 172
lactulosa, 173-174
osmóticos, 173
Psyllium plantago, 173
suavizantes o lubricantes, 172
Leflunomida, 187
Levocetirizina, 198
Levodopa, 69-70
Levofloxacino, 241
Lidocaína, 115, 264
Linezolida, 236-237
Lipoproteínas, 139*f*, 140
alta densidad, 140
baja densidad, 140
densidad intermedia, 140
muy baja densidad, 140
Liposolubles, vitaminas, 268-270
Lomustina, 289-290
Loperamida, 176
Loratadina, 197

Lorazepam, 65
Losartán, 92

M
Macrólidos, 231-232
Manitol, 98
Mebendazol, 205
Meclizina, 175
Medicamentos, vías de administración, 24-32
  bucal, 14-25, 25*f*
  efecto del primer paso, 24, 24*f*
  inhalatoria, 30-31, 31*f*
  intraarterial, 29
  intracardiaca, 29-30, 29*f*
  intradérmica, 27, 28*f*
  intraósea, 29, 30*f*
  intraperitoneal, 27-28, 28*f*
  parenteral, 26-27
    intramuscular, 27, 27*f*
    intravenosa, 26, 26*f*
    subcutánea o hipodérmica, 26*f*, 27
  rectal, 30
  subaracnoidea o intratecal, 29, 29*f*
  tópica, 31, 31*f*
Mefloquina, 208
Meglitinidas, 130
Mepivacaína, 265
Mercaptopurina, 288
Metamizol, 192
Metformina, 131
Metildopa, 90
Metilxantinas, 258-259
Metoclopramida, 170-171
Metoprolol, 45, 86
Metotrexato, 187, 287
Metronidazol, 205-206
Midazolam, 65, 298
Milnacipram, 63
Misoprostol, 167
Mitoxantrona, 293
Mononitrato de isosorbide, 121
Montelukast, 257
Morfina, 74-75
Motilidad, trastornos, fármacos para, 170-178

N
Nalbufina, 75
Nalidíxico, ácido, 240
Naloxona, 76
Naltrexona, 76
Naproxeno, 183-184
Neomicina, 142, 233
Nicardipino, 90
Nicotínico, ácido, 143-144
Nifedipino, 89
Nimesulida, 193
Nistatina, 213-214
Nitrofuranos, 242-243
Nitrofurantoína, 243
Nitroglicerina, 121
Nitroprusiato de sodio, 88
Nitrovasodilatador, 106
Noradrenalina, 43

O
Omeprazol, 165
Ondansetrón, 175
Oseltamivir, 222
Oxazepam, 65
Oxazolidinonas, 236-237
Oxcarbazepina, 56
Oxibutinina, 47
Óxido nitroso, 296
Oxitocina, 282-283

P
Pancreatina, 177
Pantoprazol, 165
Parasimpático, sistema nervioso, farmacología, 40-41, 40*f*
Parasimpaticomiméticos, fármacos, 46-47
Parkinson, enfermedad de, 68-72
  tratamiento, 69-71
    agonistas dopaminérgicos, 70-71
    anticolinérgicos, 69-70
    antiviral antiparkinsoniano, 71
Paroxetina, 62
Penicilinas, 233-236
  G y V, 234
Piperacilina, 236
Pirantel, 207
Pirazinamida, 248
Pirimetamina, 208
Piroxicam, 185
Posaconazol, 216
Posología, 33-36
  definición, 33
  dosis, 33
    de carga, 33
    letal, 33
    máxima, 33
    mínima, 33
    terapéutica, 33
    tóxica, 33

Posología (*cont.*)
formas farmacéuticas, 33-34
ampolleta, 34
cápsulas, 34
características específicas, 34
suspensión, 34
tableta, grageas o comprimidos, 34
normas para una prescripción, 34-35
Prazicuantel, 206-207
Prazosina, 44, 87
Prednisona, 256
Procaína, 264
Procainamida, 114-115
Procarbacina, 293-294
Propafenona, 116
Propofol, 297-298
Propranolol, 45, 86
Protamina, 278

Q
Quinidina, 114
Quinina, 209
Quinolonas, 240-241

R
Ranitidina, 164
Reboxetina, 63
Ribavirina, 221
Rifampicina, 248
Ropivacaína, 265
Rosuvastatina, 143

S
Salbutamol, 259
Sales de oro, 186-187
Selegilina, 71
Sevoflurano, 296-297
Simpático, sistema nervioso, farmacología, 39-40, 40*f*
Simpaticomiméticos, fármacos, 42-43
Sistema nervioso autónomo, farmacología, 39-49
agonistas selectivos de receptores adrenérgicos, 43
antagonistas de receptores β adrenérgicos, 44-45
antagonistas selectivos de receptores adrenérgicos, 44
división, 39-41, 40*f*
fármacos parasimpaticomiméticos, 46-47
usos terapéuticos, 46, 47
fármacos simpaticomiméticos, 42-43
usos terapéuticos, 43
receptores adrenérgicos, 41-43
receptores colinérgicos, 45-46
muscarínicos, 45, 47
nicotínicos, 45-46
transmisión de los impulsos, 41
Sitagliptina, 133
Succinilcolina, 48
Sucralfato, 167
Sulbactam, 236
Sulfadiazina, 242
Sulfametoxazol, 242
Sulfonamidas, 241-242
Sulfonilureas, 128-130

T
Tamoxifeno, 292
Tamsulosina, 44
Tegaserod, 172
Teofilina, 258-259
Terbinafina, 214
Tetraciclinas, 229-231
Tiazidas, 85, 106
Tiazolidinedionas, 131-132
Ticarcilina, 236
Timolol, 45
Tinidazol, 206
Tiopental, 297
Tiotepa, 289
Tioxanténicos, derivados, 58
Tirofibán, 278
Tiroideos y antitiroideos, 146-154
glándula tiroides, 146, 147*f*
estructura de la unidad tiroidea, 146, 147*f*
fisiología, 146-147, 147*f*
formación de hormonas tiroideas, 148, 148*f*
hipertiroidismo, 151-153
betabloqueadores, 152
drogas antitiroideas, 152
tionamidas, 152
yodo radiactivo, 152-153
hipotiroidismo, 149-151
levotiroxina, 150-151
Tolbutamida, 128
Topiramato, 55
Trabajo de parto, 280-284
medicamentos utilizados, 281-283
dinoprostona, 283
ergonovina, 283
oxitocina, 282-283
movimientos cardinales, 281, 282*f*
Triazolam, 65
Triazoles, 215-216
Trimebutina, 172

Trimetoprim-sulfametoxazol, 242
Tuberculosis, 245-250
  transmisión, 245, 246*f*
  tratamiento, 245-249, 246*c*
    estreptomicina, 233, 247
    isoniazida, 247
    pirazinamida, 248

U
Uricosúricos, 189
  probenecid, 189

V
Valproico, ácido, 53
Vancomicina, 239
Vasodilatadores directos, 87-88
Venlafaxina, 62-63
Verapamil, 89
Vidarabina, 221-222
Vigabatrina, 55-56
Vildagliptina, 133-134
Vincristina, 291
Vitaminas, 267-272
  A, 268
  B_1, 270
  B_9, 270
  B_{12}, 270-271
  C, 271
  D, 268-269
  E, 269
  K, 269-270
Voriconazol, 216

Y
Yodo radiactivo, 152-153

Z
Zidovudina, 223-224
Zolpidem, 66

Manual de farmacología básica y clínica, en su sexta edición, expone los conocimientos fundamentales y los datos más recientes acerca de este tema básico para el profesional de la salud. El autor emplea un estilo sencillo y actual, de modo que el lector encontrará un texto que se adapta de manera idónea a los programas de farmacología de las diversas facultades de medicina.

Esta nueva edición presenta una revisión y actualización significativa de todo el contenido, con la finalidad de ofrecer una obra vigente, acorde con las constantes actualizaciones en la farmacología y de gran utilidad no sólo para médicos, alumnos de medicina, odontología y enfermería, sino también para maestros, instructores de primeros auxilios y de los servicios sociales de salubridad, así como para aquellas personas que tengan interés general en las labores que se desarrollan en los hospitales.

La sexta edición incluye un capítulo sobre anestésicos generales, y conserva las características más importantes que la distinguen:

- Los capítulos que guardan relación entre sí están agrupados en secciones para facilitar la comprensión y búsqueda de los temas de interés específico.
- Cada capítulo ha sido revisado y actualizado.
- Al final de cada capítulo se incorporan casos clínicos ilustrativos sobre el tema en cuestión, mismos que permitirán al lector realizar una autoevaluación sobre la información adquirida.
- Se resalta con negritas conceptos básicos y palabras clave.
- Se incluyen figuras que facilitan la comprensión de cada capítulo.
- Está disponible una útil ayuda en línea, en la cual se presentan casos clínicos ilustrativos, adicionales a los incluidos en el texto, que permitirán continuar enriqueciendo el acervo de conocimientos que ofrece esta obra.

Visite: www.mhhe.com/med/aristil_mfbc6e